

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N° 69

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Louis HAKIM-GED

Né le 24 Janvier 1916, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 15 AVR. 1943 19

MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES PRÉMÉNOPAUSIQUES

DOSAGES ET TRAITEMENTS HORMONAUX

Président : M. CADENAT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **HAKIM-GED.**

Prénom : **Louis.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HAKIM-GED (Louis). — Métrorragies fonctionnelles préménopausiques. — Dosages et traitements hormonaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 151 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

HAKIM-GED (Louis). — Métrorragies fonctionnelles préménopausiques. — Dosages et traitements hormonaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 151 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

HAKIM-GED (Louis). — Métrorragies fonctionnelles préménopausiques. — Dosages et traitements hormonaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 151 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

HAKIM-GED (Louis). — Métrorragies fonctionnelles préménopausiques. — Dosages et traitements hormonaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 151 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis HAKIM-GED

Né le 24 Janvier 1916, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19

MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES PRÉMÉNOPAUSIQUES

DOSAGES ET TRAITEMENTS HORMONAUX

Président : M. CADENAT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTNEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène	
BESANÇON Justin..	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie	médicale.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	LENÈGRE	Pharmacologie.	
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pathologie	médicale.
COSTE	Pathologie	médicogicale.	MARCHAL	Pathologie	chirurgicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	MOUQUIN	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophtalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.			Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		RICHET	Pathologie	médicale.
FÈVRE	Pathologie	chirurgicale.	SICARD	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		SUREAU	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	TURPIN	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	pathologique.	WILMOTH	Pathologie	médicale.

1h. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	LE LORIER	— Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie	PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.
	chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET .	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR ANTOINE GED

Son exemple est notre guide.

A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde tendresse.

A MA SŒUR — A MES FRERES

A TOUS LES MIENS — A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse. Qu'il veuille
bien trouver ici nos respectueux
sentiments.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BECLERE

Ancien Chef de Clinique Chirurgicale
Assistant de Gynécologie à la Clinique Chirurgicale Saint-Antoine

*Qui nous a inspiré ce travail. Il
nous en a fourni la matière. Il nous
a guidé de ses conseils. Qu'il trouve
ici l'expression de notre très vive
gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. MORICHAU-BEAUCHANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Professeur honoraire à l'Ecole de Médecine de Poitiers

Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour son enseignement clinique et pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, spécialement lorsque nous étions son interne.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PERDOUX

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Professeur à l'Ecole de Médecine de Poitiers

*En hommage respectueux pour
nous avoir initié au cours de no-
tre internat aux diagnostics et trai-
tements chirurgicaux.*

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A L'ECOLE DE MEDECINE DE POITIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS BARNSBY,

—	LE BLAYE,
—	FERRU,
—	FOUCAULT,
—	VINCENT,
—	VELUET,
—	SAVIN,
—	BREGEON,
—	PEROCHON,
—	GUILLAUD-VALLE,
—	CHARLANNE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MESSIEURS LES PROFESSEURS LAIGNEL-LAVASTINE,

—	MOCQUOT,
—	CATHALA,
—	PORTES,
—	LEDOUX-LEBARD.

INTRODUCTION

La conception des hémorragies utérines, survenant à la quarantaine, avant l'installation définitive de la ménopause, a subi ces trente dernières années une transformation considérable tant au point de vue de la pathogénie que du traitement. Nous n'aurons en vue que les métrorragies monosymptomatiques de la ménopause, sans lésions utérines ou ovariennes décelables par les divers procédés d'examen que nous avons à l'heure actuelle à notre disposition.

Il y a vingt ans il était classique de dire que toute hémorragie survenant à la ménopause était la conséquence d'une lésion bénigne ou maligne. Le seul traitement étiologique était l'hystérectomie qui supprimait la lésion. Ce n'était d'ailleurs point qu'on retrouvât toujours sur la pièce opératoire la lésion diagnostiquée, polype ou métrite, fibrome ou cancer. Pour expliquer ces hémorragies qui survenaient chez des femmes entre 40 et 50 ans, sans que l'on pût mettre en évidence sur la pièce opératoire une lésion connue et déjà classée, les auteurs insistèrent sur la présence dans le parenchyme utérin de néoformations conjonctives : sclérose utérine, disaient-ils. Ainsi était décrit l'utérus scléreux justiciable de l'hystérectomie, tout comme le fibrome et le cancer; plus récemment on a pris l'habitude de désigner cet utérus par le terme erroné de fibromateux, créant ainsi une fâcheuse confusion d'idée.

D'autres auteurs, peu satisfaits de cette explication parenchymateuse orientèrent leurs recherches d'un autre côté : de de même qu'au niveau du rein on décrivait une sclérose artérielle, de même on découvrit une artério-sclérose utérine. On expliqua les métrorragies par des poussées fluxionnaires ou par une insuffisance de la musculature de l'utérus et de ses vaisseaux. Pour les arrêter, on supprimait l'organe qui saignait, puisqu'on ne pouvait espérer modifier par un traitement quelconque l'état des vaisseaux : on enlevait encore l'utérus.

A cette époque on était arrivé à « l'équation : au moment de « la ménopause, métrorragie == cancer; son corollaire thérapeutique, l'hystérectomie systématique constituait un abus regrettable ». (J. QUENU.)

En effet, s'il existait des lésions bénignes qui pouvaient permettre une certaine temporisation, on devait toujours craindre le cancer; puisque l'hystérectomie convenait dans les deux cas, s'appliquait au polype et au fibrome, à quoi bon risquer une généralisation cancéreuse en attendant trop longtemps. Et ce furent dans les services de gynécologie les matinées opératoires où l'on enlevait utérus sur utérus; ils n'étaient qu'exceptionnellement cancéreux, peu contenaient des fibromes vrais; presque tous étaient scléreux.

Il est vrai que dans leurs travaux FORGUE et MASSABUAU, SCHROEDER, avaient recherché du côté de l'ovaire l'origine de ces métrorragies sans lésions bien évidentes. Ils avaient remarqué que l'apparition de la ménopause faisait presque toujours cesser ces hémorragies : on les appelait hémorragies du retour d'âge. Certains eurent l'idée de hâter l'apparition de la ménopause par divers procédés de castration ovarienne. LAWSON-TAIT, en 1876, avait le premier pratiqué la castration opératoire pour des métrorragies. Plus tard, SCHROEDER montra que la radiothérapie pouvait, à certaines doses, provoquer les mêmes effets de castration ovarienne.

Mais aucun test clinique ne permettait d'éliminer définitivement l'utérus et de rapporter au seul ovaire l'origine de ces métrorragies sans lésions évidentes. L'hystérosalpingographie vint aider à l'élimination des lésions cachées, endo-utérines (C. BECLÈRE). Grâce à cette preuve, on put se permettre d'affirmer que l'utérus n'était point le *primum movens* de ces hémorragies. On était sûr en soignant ces malades par la radiothérapie de ne pas laisser passer une lésion utérine cachée, surtout de négliger un cancer.

A la suite des travaux des physiologistes et des gynécologues un nouveau mode d'exploration fut mis au point : la biopsie d'endomètre. Celle-ci, difficile aussi bien dans sa pratique que dans l'interprétation de ses résultats anatomo-pathologiques, fournit au clinicien la première preuve positive, bien qu'indirecte, du dysfonctionnement ovarien. Depuis peu, grâce aux travaux de certains auteurs français et étrangers, ZONDEK d'une part, SIMONNET et C. BECLÈRE de l'autre, il semble que l'on ait mis entre les mains du médecin la possibilité d'avoir une preuve

positive, facile et directe de la responsabilité des sécrétions internes. Les dosages hormonaux, bien que très discutés, en faisant le bilan de certaines sécrétions endocrines, permettent d'évaluer le rôle de ces glandes dans l'apparition des métrorragies utérines fonctionnelles de la ménopause. Ils viennent confirmer les résultats de la clinique; celle-ci, aidée par l'hystérosalpingographie et l'anatomie pathologique, a pu isoler un syndrome clinique typique (C. BECLERE) : lorsqu'il existe, il permet un diagnostic immédiat sans avoir recours à d'autres explorations.

Avant la mise au point des dosages hormonaux, la thérapeutique, s'appuyant sur les constatations des biopsies endométriales, avait essayé un traitement par les hormones dans ces métrorragies. Folliculine, insuline, prolan, lutéine se succédèrent avec des fortunes diverses, maniées trop souvent à l'aveuglette.

Les dosages hormonaux permettent maintenant d'adapter le traitement à la maladie. Il faut noter l'importance prise dans la thérapeutique des hémorragies fonctionnelles par la lutéine et surtout par la testostérone. Cette dernière nous donne à l'heure actuelle, ainsi que nous le verrons dans de nombreuses observations, des succès étonnants.

La thérapeutique chirurgicale et radiothérapique peut faire place dans bien des cas à une thérapeutique médicale qui permet de prolonger la menstruation jusqu'à la ménopause spontanée, évitant aux malades les inconvénients d'une castration précoce radiothérapique ou les dangers d'une opération importante.

Grâce à la méthode des dosages hormonaux, mise au point et adaptée à la médecine pratique par Claude BECLERE et SIMONNET, la pathogénie de ces hémorragies s'éclaire. La sécrétion exagérée des hormones gonadotropes par l'hypophyse provoque une hypersécrétion continue de folliculine par l'ovaire. C'est l'action de la folliculine qui provoque la sclérose utérine et l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Sa traduction clinique est le syndrome des métrorragies fonctionnelles de la ménopause qui associe à des périodes d'aménorrhée des phases métrorragiques.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

Preliminaires.

Il n'est pas dans notre intention de développer longuement l'historique de la question des métrorragies fonctionnelles pré-ménopausiques. L'évolution de cette question présente toutefois un très vif intérêt : nombreuses furent en effet les discussions que soulevèrent ces métrorragies tant au point de vue de leur pathogénie que de leur traitement.

Schématiquement on peut dire que depuis 100 ans il y eut quatre phases dans la conception et le traitement des métrorragies pré-ménopausiques.

Dans une première phase médicale la clinique parvient par une excellente étude sémiologique à l'isolement du syndrome ; mais aucune thérapeutique vraiment efficace ne voit le jour.

A cette époque succède la période chirurgicale où l'on rapporte toutes ces hémorragies à une lésion utérine qu'on veut trouver à tout prix et que l'on croit apercevoir partout : le traitement devient très actif et l'hystérectomie est pour ainsi dire la seule indication thérapeutique.

Néanmoins, sous l'influence de divers auteurs, on commence à se douter du rôle de l'ovaire dans ces métrorragies. Ne pouvant la modifier, on cherche alors à supprimer la fonction ovarienne perturbée : c'est la phase radiothérapique où l'on provoque une ménopause anticipée par l'irradiation des ovaires.

Ces dernières années un nouveau progrès s'opère : on tend à appliquer au trouble hormonal un traitement de même nature : c'est la période actuelle qu'il conviendrait d'appeler hormono-thérapique. Les traitements hormonaux, appliqués au début un

peu au jugé, sont peu à jeu codifiés; les dosages hormonaux y contribuent heureusement.

C'est bien l'évolution que reconnaît FIESSINGER, lorsqu'il étudie les origines des explorations fonctionnelles. « La médecine, » dit-il, a parcouru dans ses orientations trois grandes étapes.

« Au début elle est, avec les grands cliniciens français, de » tendance uniquement symptomatique. Leur but est de grouper » tout, autour de l'anomalie clinique.

« C'est pour fixer la dominante dans ces accords patholo- » giques que va intervenir l'assise lésionnelle. La médecine » s'oriente vers l'étude de la lésion et fait un pas important en » avant grâce à l'étendue des investigations microscopiques. La » médecine devient lésionnelle. Ce qui n'est pas dû à une lésion » devient incertitude et rêve; tout désordre a sa lésion, sans » lésion, il ne peut exister de désordre.

« Nous entrons plus tard dans l'époque des analyses fonc- » tionnelles. Physiologie, chimie, travaillent dans une même » direction et le médecin puise aux deux sources les méthodes » et les techniques qui lui permettront de pénétrer l'obscurité » qui entoure encore les problèmes de biologie médicale. A la » séméiologie symptomatique et physique vient se joindre une » séméiologie dynamique. »

I. — PHASE MEDICALE

Alors qu'ils n'avaient à leur disposition aucun des perfectionnements actuels de l'exploration utérine, alors qu'ils ne pratiquaient pas d'hystérectomie, et que leur matériel d'exploration physique et lésionnelle était les sujets d'autopsie rares dans cette maladie, les médecins, bons cliniciens, avaient observé et décrit ces métrorragies; ils les avaient très nettement isolées des métrorragies d'autres causes. Ce sont, disaient-ils, des pertes de sang rouge, survenant sans causes appréciables, chez des femmes de 40 à 50 ans sans passé génital spécial.

« Il s'agit d'abord de ménorragies à caractère très irrégulier; » puis, apparaissent des métrorragies de plus en plus abon- » dantes; tout à tour les tampons, les cautérisations intra-uté- » rines, le curettage sont employés, mais sans succès; c'est un

« caractère essentiel de ces hémorragies d'être rebelles à tous
« les traitements intra-utérins, à toutes les méthodes hémosta-
« tiques ordinaires. » Ces hémorragies persistent parfois des
années. Deux faits dominent ce tableau clinique :

1) On ne trouve cliniquement aucune lésion organique évidente tant que durent ces hémorragies. « Le toucher vaginal
« donne peu de renseignements : dans quelques cas, pas tou-
« jours, l'utérus est un peu gros et déborde la symphyse, mais
« il demeure très mobile; les ovaires présentent assez souvent
« une légère augmentation de volume et sont prolapsés dans les
« culs-de-sacs. » Pendant toute la durée de ces hémorragies et
après leur disparition on ne voit s'extérioriser aucune lésion ma-
lign envahissante.

2) Alors que ces hémorragies durent souvent depuis long-
temps, brusquement et sans raison, ou peu à peu, hémorragies
et règles disparaissent : la ménopause s'installe définitive.

Ce sont « *les hémorragies essentielles de la ménopause* », accident banal, qu'il est fréquent de rencontrer au moment de
« l'âge critique ».

Certains auteurs soupçonnent leur pathogénie. CASTAN (1898) pense que si « l'ovaire est lésé ou troublé dans son fonctionne-
« ment, au phénomène physiologique, la menstruation, va suc-
« céder le phénomène pathologique, la métrorragie ».

BOUILLY crée en 1899 le groupe des « métrorragies d'origine ovarienne » et il note la fréquence de la coïncidence des métror-
ragies et de l'ovarite scléro-kystique.

Plus tard, après le début de l'ère chirurgicale, des médecins invoqueront encore diverses causes d'ordre médical pour expliquer ces métrorragies : maladies du cœur, du foie ou des reins, pléthore sanguine, goutte ou obésité, neuro-arthritisme enfin, auront leurs partisans. Puis, on fera jouer un rôle à l'hypertension, à l'artério-sclérose, ainsi qu'aux troubles de la crase sanguine (hémogénie).

Le traitement, uniquement symptomatique et peu efficace, se réduit à pas grand chose : repos horizontal, injections prolongées d'eau chaude, extrait fluide d'*hydrastis canadensis*; GALLARD prescrit la digitale. Certains auteurs plus hardis essaient de manœuvres intra-utérines : dilatations, injections, tamponnements; seul le curettage donne des guérisons, mais souvent transitoires.

II. — PHASE CHIRURGICALE

LAWSON-TAIT semble être le premier chirurgien qui ait pratiqué « l'ovariotomie » comme traitement des métrorragies; en 1876, il publie trois observations dans lesquelles l'ablation des ovaires, légèrement augmentés de volume et scléro-kystiques, fut suivie de l'arrêt d'hémorragies importantes.

L'opération d'HEGAR-BATTEY est souvent pratiquée pendant quelque temps.

Mais c'est avec l'antisepsie et l'asepsie l'essor merveilleux de la chirurgie. Il devient facile d'enlever ces « utérus saignants ».

La condamnation de l'hystérectomie abdominale, comme dangereuse, par l'Académie de Chirurgie en 1872, n'est plus actuelle, ainsi qu'on le voit à la discussion de 1888 à la Société de Chirurgie : « l'ovariotomie » est peu à peu abandonnée comme traitement des métrorragies. Seuls, quelques auteurs la réservent aux cas où il faut faire vite en raison de l'état de la malade (de ROUVILLE).

Il est d'ailleurs curieux de se rappeler que :

« L'hystérectomie est fille de l'ovariotomie. Cette opération, « à ses débuts, n'a pas été préméditée; elle est le produit d'erreurs de diagnostic. Après avoir ouvert le ventre pour enlever « une tumeur présumée ovarique, il est arrivé à des chirurgiens « de se trouver en présence de corps fibreux de l'utérus. »

« G. KIMBALL serait le premier chirurgien qui aurait, de propos délibéré, fait l'hystérotomie pour un fibrome intersticiel « donnant lieu à de violentes hémorragies; la malade guérit. » (POZZI.)

L'hystérectomie, avec le perfectionnement de la technique, ne devient plus une opération d'exception. Souvent, dans le désir d'employer un traitement symptomatique radical de l'hémorragie, on pratique l'hystérectomie : à l'ouverture de la pièce opératoire on s'étonne de trouver des lésions cachées : polype intra-cervical et fundique, fibrome sous-muqueux, cancer du corps. On est amené de la sorte à nier la nature essentielle de ces hémorragies. On finit même par admettre que toute hémorragie utérine relève, en règle générale, d'une lésion, que celle-ci soit évi-

dente cliniquement ou qu'elle ne puisse être découverte que sur la pièce d'hystérectomie. C'est là qu'il convient de rappeler la phrase de FIESSINGER^{re} : « Tout désordre avait sa lésion; sans « lésion, il ne pouvait exister de désordre ».

Cependant on arrive à remarquer la fréquence des cas où, sur la pièce opératoire d'hystérectomie, on ne trouve aucune lésion connue ou décrite. Il ne semblerait y avoir, pour ainsi dire, aucune anomalie.

Seule existe une muqueuse utérine boursouflée et saillante. Interprétant cet aspect spécial de la muqueuse on met en cause « l'infection » fort à la mode à l'époque; on décrit la métrite hémorragique, l'endométrite vilieuse ou polypeuse. POZZI, RICHELLOT, DOLERIS, en France, TEILHABER, FINDLEY, SCHIKELE et KELLER, ADLER, chacun de leur côté, examinent ces cas : ils ne peuvent relever aucune trace d'infection.

A la recherche d'une explication, RICHELLOT, DOLERIS, TEILHABER invoquent une lésion du parenchyme. « Pour eux, la grande cause d'hémorragie est la sclérose utérine : ces utérus qui saignent à la ménopause sont des utérus fibreux dont le parenchyme est envahi par du tissu conjonctif néoformé à prédominance péri-vasculaire; cette lésion se produit chez des arthritiques artério-scléreuses : ces malades font de la congestion et de la fibrose de l'utérus avec métrorragies au même titre que d'autres font, par exemple, de la congestion et de la sclérose pulmonaire. »

Cette interprétation traduit d'ailleurs l'aspect macroscopique et histologique des pièces opératoires : à cet utérus légèrement augmenté de volume, dur, épais, criant sous le couteau, on donne le nom d' « utérus scléreux » ou d' « utérus fibreux ».

La lésion du parenchyme s'accompagne fréquemment de modifications des vaisseaux utérins décrits par MARCHESI, SIMONDS, BARBOUR, FINDLEY. Pierre SICARD dans sa thèse : « L'artério-sclérose métrorragique de l'utérus » décrit ainsi cet utérus. Il est, dit-il, volumineux, régulier de forme, à parois épaisses, de consistance assez souvent ferme. Il présente les altérations suivantes :

a) Le nombre des vaisseaux est augmenté : en outre, la dilatation et la congestion sont évidentes;

b) Les artères plus spécialement sont épaissies. Leur épaississement intéresse la tunique moyenne et l'adventice. Le tissu conjonctif périvasculaire est proliféré, parfois aussi, mais d'une

façon assez inconstante, le tissu élastique intermusculaire. C'est l'angio-sclérose envahissante de Pozzi et LATTEUX.

Ces lésions résultent d'un trouble dystrophique que peuvent expliquer les facteurs les plus divers.

Le seul traitement rationnel et efficace est l'hystérectomie.

Toujours à la recherche d'une cause de ces hémorragies que l'on ne veut plus appeler essentielles et surtout qu'on ne veut plus croire essentielles, on en revient à mettre l'accent sur l'aspect de la muqueuse. PANKOFF lui consacre certaines de ses recherches. « Macroscopiquement, la muqueuse paraît épaissie, fongueuse ou villeuse, présentant parfois des hypertrophies qui peuvent en imposer pour un début de néoplasme. Histologiquement, la lésion se caractérise par une hypertrophie, une hyperplasie et une néoformation des glandes d'aspect adénomateux ». On invoque l'infection ou un trouble dystrophique, certains trouvent que le terme de métrite peut faire soupçonner une origine infectieuse qui n'est pas ; ils proposent : métropathie (SCHROEDER) ou métrose (ECOLE DE MARSEILLE).

Au curettage, voué à de fréquentes récidives, les chirurgiens préfèrent l'hystérectomie. C'est l'avis de LEOPOLD au Congrès des Médecins Allemands de 1895. C'est l'avis d'auteurs comme RICHELLOT, POZZI, Pierre SJCARD, Pierre DELBET.

Bien plus, on démembre le chapitre des hémorragies essentielles de la ménopause ; dans les traités de gynécologie, on ne les étudie plus dans un article spécial. On les fait entrer partie dans le cadre de l'endométrite hémorragique ou de la sclérose utérine, enfin dans celui de l'ovarite scléro-kystique.

III. — PHASE RADIOTHERAPIQUE

En 1902, ALBERS-SCHONBERG et FIEBEN montrent qu'il est possible de castrer des animaux par l'action des rayons X sur leurs glandes sexuelles. Les premiers essais d'irradiations profondes pour métrorragies utérines datent de 1903 et 1904 : FOVEAU DE COURMELLES y attache son nom. On voit, sous l'influence de doses suffisantes de rayons de Röntgen, la femme présenter les signes de la ménopause : cliniquement, cessation des

règles, au niveau de l'ovaire disparition des follicules sans altérations du stroma.

De 1902 à 1904, on fixe la technique de la radiothérapie profonde; on utilise les rayons X dans les traitements des fibromes et des métrorragies.

Les rayons X provoquent suivant ALBERS-SCHONBERG au Congrès de radiothérapie de 1909 :

La cessation des règles et secondairement :

a) La régression des fibromes ainsi que la diminution, puis la disparition de leurs métrorragies;

b) La suppression des métrorragies ménopausiques (en l'absence de tout fibrome).

C'est presque à la même époque que ORDIN et VERCHERE, CHÉRON, RUBENS-DEVAL, WICKAM, introduisent le radium dans le traitement des fibromes et des « métrites hémorragiques ».

Au Congrès de Londres de 1913, les rapports de ALBERS-SCHONBERG et FOVEAU DE COURMELLES sur les rayons X et le radium en gynécologie fixent leurs indications et la technique de leur emploi.

En Allemagne, SCHROEDER insiste sur le traitement des métrorragies préménopausiques par les rayons X. Cherchant à élucider le mécanisme de ces hémorragies et de leur guérison, il reprend les études de FORGUE et MASSABEAU sur le rôle de l'ovaire.

Ces deux auteurs avaient montré dans une série d'articles l'influence de l'ovaire dans les métrorragies. Ils avaient noté l'analogie des hémorragies pubérales et ménopausiques. A la puberté, comme à la ménopause la sécrétion ovarienne devait subir, à leur avis, de profondes modifications. Au niveau de l'ovaire, ils avaient remarqué la fréquence de la dégénérescence micro-kystique qui devait entraîner une modification de la sécrétion ovarienne. Le rôle de l'ovaire leur avait paru confirmé par les guérisons obtenues dans les métrorragies grâce à l'opération d'HEGAR-BATTEY...

SCHROEDER par ses constatations confirme les dires de FORGUE et MASSABEAU. Mais il va plus avant qu'eux dans l'étude des métrorragies préménopausiques. Il examine l'utérus et les ovaires enlevés à 31 malades atteintes de métrorragies essentielles. Il remarque que les ovaires contiennent parfois un kyste solitaire, bien plus souvent de nombreux petits kystes folliculaires réalisant l'aspect de l'ovarite scléro-kystique. Par contre,

il ne peut *JAMAIS NOTER* la présence de corps jaune menstruel récent, fait que BRENNCKE avait déjà signalé en 1882. Nombreux sont les auteurs qui viennent apporter confirmation aux observations de SCHROEDER. Citons entre autres NOVAK, FLUHMAN, BABES, SCHAW, GRAVES, TIETZE, COTTE.

SCHROEDER remarque qu'à cette lésion ovarienne correspond un aspect particulier de la muqueuse utérine qu'avaient noté LAMY, DOLERIS, RICHELOT; HIRTSCHMANN et ADLER avaient comparé cet aspect avec ceux du cycle menstruel normal. La muqueuse est très épaissie, villose, hyperplasiée et œdémateuse, présentant des formations d'aspect adénomateux. NOVAK confirme ces observations. WITHERSPOON apporte en outre une statistique où, dans 235 cas, l'ovarite scléro-kystique coïncide avec l'aspect glandulo-kystique de la muqueuse utérine.

Dans ses travaux SCHROEDER montre que l'artério-sclérose utérine qui avait été si complaisamment invoquée auparavant n'est pas tout.

Traitant de nombreuses hémorragies essentielles par les rayons X, il montre que l'on peut les guérir en provoquant une ménopause anticipée.

C'est ainsi qu'il construit le groupe des « métropathies hémorragiques ». Ce sont des affections non lésionnelles de l'utérus sous la dépendance d'un trouble ovarien. Ces métropathies sont guéries très régulièrement par les rayons X ou le radium. Parfois, le curettage pratiqué dans le but d'éliminer une lésion maligne endo-utérine amène, à lui seul, la guérison de ces métrorragies; mais souvent ce n'est qu'une guérison provisoire. La pathogénie de ces hémorragies réside pour SCHROEDER dans la sécrétion continue de folliculine par un follicule persistant; cette sécrétion entraîne l'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine. SCHROEDER pense que les métrorragies seraient consécutives à des hémorragies interstitielles. Les hémorragies utérines ne cesseraient qu'après la guérison de ces plaques de sphacèle; elles reprendraient à toute nouvelle gangrène.

Le diagnostic de la « métropathie hémorragique » de SCHROEDER devait se faire par le curettage qui ramenait des fragments de muqueuse hyperplasique et non pas cancéreuse.

L'hystérosalpingographie, à la suite de CARLOS HEUSER et CARELLI est mise au point entre 1925 et 1930 en France par C. BECLERE, MOCQUOT, DALSACE, à l'étranger par NOVAK, JARCHO, GAUSS, etc... Claude BECLERE, en France, DYROFF, ZIMMERMANN

à l'étranger, insistent sur l'intérêt de l'hystérosalpingographie et dans le diagnostic des métrorragies. Cette méthode permet d'aider à l'élimination d'une lésion maligne, et en cas d'image douteuse guide le curetage explorateur. Bien plus, elle met en évidence l'hyperplasie de la muqueuse qui se traduit sur les clichés par un contour dentelé et ondulé spécial d'une cavité utérine de volume normal ou légèrement supérieur à la normale.

Claude BECLERE, grâce au curetage et à la radiographie, diagnostique des métrorragies par hyperplasie glandulo-kystique. Sur de nombreuses observations, il recherche ensuite le tableau clinique exact de cette lésion. Il est ainsi amené à décrire son syndrome clinique pathognomonique : c'est celui des « métrorragies fonctionnelles préménopausiques ». Ce n'est pas celui de la « métropathie hémorragique » de SCHROEDER qui groupe en outre des métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal d'origine congénitale ou infectieuse.

IV. — PHASE HORMONOTHERAPIQUE

Elle est caractérisée par deux faits. La pathogénie des métrorragies fonctionnelles étudiée par SCHROEDER se trouve complétée par les découvertes de l'hormonologie sexuelle. D'autre part, la thérapeutique change du tout au tout. Il n'est plus question de castration chirurgicale ou roentgenthérapique; on cherche à conserver aux malades leurs ovaires.

On s'attache à l'étude de l'endomètre. L'hyperplasie glandulo-kystique est reproduite chez les animaux par l'administration de doses répétées de folliculine. BURCH, FLEHMAN, TIETZE, LACASSAGNE, CLAUBERG font ainsi apparaître l'hyperplasie endométriale chez le rat, le cobaye, le lapin et la souris. ZUCKERMAN l'obtient chez la guenon castrée ou entière.

Enfin DAMM arrive à des résultats analogues chez une jeune femme de 29 ans, ovariectomisée. KAUFFMAN reproduit les mêmes faits.

Expérimentalement, on obtient aussi l'hyperplasie glandulo-kystique par des modifications apportées aux ovaires; réduction de la masse ovarienne, castration unilatérale, etc... (LIPSCHUTZ, HATERIUS, WOLFE).

Les auteurs français et étrangers mettent au point un test de l'activité ovarienne. NOVAK, MORICARD, etc., réalisent l'exploration cyto-hormonale de l'endomètre. C'est une petite biopsie muqueuse dont les aspects histologiques caractérisent les diverses phases du fonctionnement ovarien.

Le syndrome d'hyperfolliculinie se trouve confirmé par la découverte de fortes doses de folliculine dans les kystes permanents folliculaires (ZONDEK, ALLEN et PRATT). COTTE et PALLOT se livrent à une étude systématique de l'ovaire microkystique. Ils reconnaissent la présence de kystes actifs au point de vue endocrinien et dont le contenu n'a pas l'aspect inflammatoire; ils les opposent aux kystes inactifs à cytologie inflammatoire.

Par la suite on effectue dans le sang des dosages d'hormone. SIEBSKE observe 50 U. S. de folliculine par litre de sang en période d'aménorrhée. FRANK dans de nombreux dosages met en évidence l'élévation du taux de la folliculine sanguine. Lorsque l'hémorragie dure depuis longtemps, certains auteurs (MAZER) ne trouvent plus dans le sang que très peu de folliculine comme si la sécrétion s'était tarie à la longue.

L'étude de l'élimination de la folliculine dans l'urine fait l'objet de travaux de nombreux auteurs. SCHUSCHIANA, FRANK, établissent que l'élimination urinaire est parallèle à la courbe de la folliculinémie. Ils dosent dans l'urine des quantités de corps œstrogènes anormalement élevées dans les métrorragies fonctionnelles.

Un grand pas est fait à la suite de la découverte des 3 tests de l'activité antéhypophysaire par ASCHHEIM et ZONDEK. Le premier résultat en est la mise en évidence des hormones gonadotropes dans le sang et l'urine des femmes enceintes (diagnostic biologique de la grossesse). Ils reconnaissent aussi cette présence dans l'urine des femmes aménoréiques et ménopausées.

L'étude plus complète de ces réactions permet de se rendre compte de la possibilité d'effectuer des dosages biologiques des hormones gonadotropes. ZONDEK le premier les essaie sur la souris femelle. HINGLAIS les expérimente sur le souriceau mâle. Il met au point le test de la lapine qui lui permet le sérotitrage hormonal.

De nombreux auteurs mettent en évidence la présence des hormones gonadotropes en grande quantité dans le sang et l'urine de femmes atteintes de métrorragies fonctionnelles pré-ménopausiques.

Les résultats de ces dosages sont groupés et l'on établit le bilan des excrétions hormonales dans cette maladie. Enfin la méthode de VENNING vient aider à l'étude de la sécrétion du corps jaune par le dosage du prégnandiol.

Les travaux de C. BECLÈRE et SIMONNET établissent par de nombreux dosages que les métrorragies fonctionnelles préménopausiques sont caractérisées par la présence dans les urines de quantités anormalement élevées d'hormones gonadotropes et de folliculine. La pathogénie de la métropathie hémorragique de SCHROEDER devient insuffisante pour expliquer toutes les métrorragies fonctionnelles préménopausiques, surtout celles qui s'accompagnent d'une muqueuse utérine normale ou aplasique. Diverses théories pathogéniques un peu différentes de celle de SCHROEDER voient le jour.

Parallèlement à la pathogénie, la thérapeutique subit des transformations importantes. La roentgenthérapie est peu à peu abandonnée pour faire place à des traitements qui permettent à la femme d'éviter une castration anticipée.

L'insuline est utilisée dans le traitement des métrorragies fonctionnelles préménopausiques et donne quelque succès.

D'autres méthodes hormonales ont pour base les conceptions pathogéniques des métrorragies fonctionnelles.

L'absence de corps jaune et la persistance d'un follicule mûr avaient frappé de nombreux auteurs depuis SCHROEDER. La découverte des prolans fit entrevoir la possibilité de remédier à cet état de chose. Par l'injection de prolan B, tiré de l'urine de jument gravide, ou par l'emploi de sang de gestante, divers auteurs essaient de provoquer l'ovulation du follicule mûr et persistant. Ils ont des succès thérapeutiques, sans pour cela que les laparotomies pratiquées après certaines injections aient montré de corps jaune.

L'inefficacité de la méthode précédente l'a fait abandonner pour recourir au produit de la sécrétion interne du corps jaune, la lutéine. On espère par ce corps remédier à l'absence d'ovulation et aux anomalies de l'aspect de l'endomètre. On substitue de la sorte au corps jaune sa sécrétion interne. Les résultats thérapeutiques furent parfois bons, surtout dans les ménométrorragies régulières. Mais ils ont toujours été inconstants car lorsque le traitement était arrêté, les troubles reparaissent souvent. (CLAUBERG et KAUFFMANN.)

Plus récemment la connaissance de l'hormone mâle et de ses propriétés antigonadotropes et antioestrales la font essayer dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Les succès sont nombreux et durables. L'étude plus complète des propriétés de l'hormone mâle lui font découvrir une nouvelle action sur le myomètre qui explique en partie l'efficacité du traitement.

Les dosages hormonaux, révélant des chiffres élevés d'hormones gonadotropes et de folliculine, contribuent à poser l'indication thérapeutique. C'est ce que montrent C. BECLERE et SIMONNET dans leurs communications à la Société d'Endocrinologie et à la Société de Gynécologie.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

CHAPITRE I

SIGNES CLINIQUES ET ÉVOLUTION

MENOPAUSE

L'étude des métrorragies fonctionnelles préménopausiques nécessite une définition claire et précise de la période où elles se rencontrent.

Ménopause normale.

Physiologiquement, la ménopause constitue l'époque où l'ovaire cesse son activité fonctionnelle folliculaire et hormonale. Après l'expulsion d'un dernier ovocyte et la formation d'un dernier corps jaune, aucun follicule de DE GRAFF n'évolue plus et n'arrive plus à maturité. Le tractus génital n'est plus sollicité par les sécrétions ovariennes et entre en sommeil : la muqueuse utérine s'atrophie. Tout l'appareil génital commence son involution sénile ; les règles de la femme qui revenaient régulièrement, suivant leur rythme habituel, brusquement disparaissent, souvent des bouffées de chaleur apparaissent, de fréquence et d'intensité variables.

L'âge de la ménopause varie peu dans nos climats ; il se situe

autour de 48 ans. Mais, il n'est pas extraordinaire de voir la ménopause se produire avant 40 ans ou après 50 ans.

Ménopause par étapes.

Il existe des femmes chez qui la ménopause, au lieu d'affecter ce type simple, se trouve précédée d'une période pendant laquelle les règles régulières sont séparées par des phases d'aménorrhée plus ou moins longues. Une femme, antérieurement réglée tous les mois, ne voit plus ses règles apparaître pendant quelque temps, deux à quatre mois. Cette aménorrhée, souvent inférieure à 6 mois, est toujours inférieure à un an. Un beau jour, sans raison spéciale, les règles reprennent régulières, à la date normale, ayant l'abondance et la durée habituelles. Puis, elles disparaissent à nouveau, pour réapparaître après un certain temps. Pendant les phases d'aménorrhée, des bouffées de chaleur ont pu faire leur apparition pour quitter la femme soudainement quelques jours avant le retour des règles. Ainsi, une série d'alternatives de règles normales et de périodes d'aménorrhée peut se montrer avant l'apparition de la ménopause complète et définitive.

Ménopause, avec troubles irréguliers des règles.

Ce troisième type de ménopause est celui que nous envisageons dans cette étude, c'est celui des ménométrorragies fonctionnelles préménopausiques.

La préménopause est la période pendant laquelle se produisent des aménorrhées temporaires ou le dérèglement des règles qui annonce la ménopause définitive. Cette phase a une durée variable, pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Certaines femmes voient les troubles menstruels de la préménopause apparaître chez elles à 35 ans, alors que d'autres en sont indemnes jusqu'à 50.

ANTECEDENTS

Les métrorragies fonctionnelles préménopausiques se présentent chez des femmes habituellement bien réglées. Il est entendu que nous éliminons toutes les métrorragies relevant d'une lésion quelconque de l'appareil génital : au niveau de l'utérus nous rejettons le fibrome, le polype, la métrite et le cancer, la syphî-

lis et la tuberculose, les hémorragies en relations avec une grossesse ou une rétention placentaire. Nous éliminons au niveau de l'ovaire les kystes et les tumeurs. Il faut aussi rejeter les métrorragies d'origine infectieuse par annexite, consécutives à une infection génitale chronique. Enfin, il faut éliminer tout un ensemble de causes médicales allant de l'hypertension et des troubles de la crase sanguine à l'opothérapie intempestive.

L'anamnèse nous apprend que ces femmes n'ont pas présenté de troubles congénitaux des règles : il est important en effet d'éliminer les métrorragies d'origine congénitale, aussi bien que celles d'origine lésionnelle ou infectieuse. L'absence de troubles des règles au moment de la puberté, l'apparition des menstrues à des dates régulières, avec une abondance constante nous garantit l'absence de trouble hormonal d'origine congénitale.

Il faut remarquer que l'étude des métrorragies fonctionnelles préménopausiques ne se superpose pas entièrement à celle de la métropathie hémorragique de SCHROEDER. Cet auteur groupait en effet sous cet titre, aussi bien des hémorragies fonctionnelles d'origine congénitale que des métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal d'origine infectieuse.

Certains auteurs paraissent avoir trouvé une grosse proportion de multipares (77 % pour TIETZE) atteintes de métrorragies par hyperplasie glandulaire kystique : ceci ne veut point dire que ce soient toutes des métrorragies fonctionnelles préménopausiques. On sait en effet que l'infection génitale chronique peut prendre naissance à partir d'une infection puerpérale, même légère, souvent passée inaperçue.

Par contre, d'autres auteurs ont insisté sur la fréquence des métrorragies fonctionnelles préménopausiques chez les nullipares.

SYNDROME TYPIQUE

L'examen de nombreuses observations de métrorragies fonctionnelles préménopausiques a conduit Claude BECLERE à l'isolement d'un syndrome clinique pathognomonique de ces hémorragies. Il se rencontre fréquemment dans 64 % des cas.

Ce syndrome est caractérisé par une triade symptomatique : début brusque, méno-métrorragies irrégulières, périodes d'aménorrhée. (Obs. n° 2-6-11-17.)

DÉBUT BRUSQUE.

Ainsi que nous l'avons vu, aucun antécédent génital ne laisse prévoir à une femme l'apparition de ses troubles menstruels préménopausiques. Ses règles ont un rythme régulier, une même abondance, une durée toujours égale; elles ne s'accompagnent pas de douleurs inhabituelles. Depuis des années, aucune anomalie menstruelle ne s'est produite.

Brusquement, apparaissent des hémorragies utérines irrégulières : la malade est déréglée, ne sachant plus quand apparaîtront ses prochaines règles, ni même combien de temps elles dureront.

MÉNO-MÉTRORRAGIES IRRÉGULIÈRES.

Remplaçant les règles, se sont installées des hémorragies utérines. Elles ne sont d'ailleurs pas continues, apparaissent à des intervalles variables. Rien ne laisse présager leur apparition pour telle ou telle date. Toute régularité dans le rythme menstruel a disparu. Il existe toutefois entre chaque perte une période pendant laquelle la malade ne perd aucune goutte de sang.

De même que leur rythme, la durée de ces hémorragies est variable : souvent plus longues que les règles habituelles, elles durent tantôt huit jours, tantôt quinze jours; elles peuvent être plus courtes et ne durer qu'un jour ou deux.

Leur abondance est variable. Souvent elles permettent aux malades une activité normale. Mais il arrive que leur volume oblige celles-ci parfois à arrêter le travail et à se coucher. Parfois même on peut voir survenir des métrorragies entraînant des accidents d'anémie aiguë, soit en raison de leur répétition fréquente, soit à la suite d'une hémorragie très abondante.

C'est pour traiter ces malades et leur éviter les accidents d'anémie dangereuse que les chirurgiens ont introduit l'hystérectomie dans le traitement des métrorragies préménopausiques. Ce traitement, qui aurait dû être réservé aux cas d'anémie grave, devint par un curieux abus le seul traitement des hémorragies fonctionnelles préménopausiques.

De rythme, d'abondance et de durée variables, ces hémorragies possèdent bien le caractère de ménorragies progressivement croissantes du fibrome.

PÉRIODES D'AMÉNORRÉE.

Enfin, le syndrome pathognomonique de C. BECLERE est caractérisé par la présence de longues périodes sans aucune métrorragie. Ainsi que nous l'avons mentionné, il existe entre chaque perte de sang un intervalle libre pendant lequel la malade ne perd rien; il n'est, en règle générale, que de faible durée et n'excède pas un mois.

Mais il existe en outre des périodes aménorrhéiques totales bien plus longues qui durent parfois plusieurs mois et dont la répétition est caractéristique du syndrome (la grossesse éliminée bien entendu). Pendant ces périodes, l'aménorrhée est complète, la malade ne perd pas une seule goutte de sang, si bien qu'elle croit son retour d'âge survenu.

SYNDROME DE TIETZE.

TIETZE résume en six points principaux les signes des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

1° Il existe fréquemment une période anormale ou un retard de règles avant l'apparition des hémorragies.

2° Les métrorragies ont un caractère durable.

3° Fréquemment on se trouve en présence d'un utérus augmenté de volume.

4° L'utérus semble plutôt dur; fréquemment il est anté-fléchi ou anté-versé.

5° Les annexes paraissent cliniquement normales.

6° Les métrorragies ont une forte tendance à la récidive, même après curettage; leur évolution est plus ou moins cyclique.

Ce syndrome, qui peut se retrouver d'ailleurs dans de nombreuses métrorragies autres que les métrorragies fonctionnelles préménopausiques ne permet qu'un simple diagnostic de présomption. Aucun signe ne permet un diagnostic ferme. Il doit être complété par d'autres modes d'investigation.

AUTRES FORMES CLINIQUES

Dans le 1/3 des métrorragies fonctionnelles préménopausiques au lieu de se trouver en face du syndrome clinique pathognomique décrit par Claude BECLERE, on se trouve en présence

d'un autre type clinique. Dans ces cas, les malades viennent consulter presque toujours pour des ménorragies, une polyménorrhées, ou des métrorragies continues.

MÉNORRAGIES (*Obs. n° 4*).

Une femme était bien réglée, son rythme ne variait pas; elle utilisait le même nombre de garnitures à chaque période menstruelle, et ceci dans le même nombre de jours. Elle vient consulter parce que ses règles se sont allongées et qu'elle présente chaque fois de véritables hémorragies. Son interrogatoire révèle alors que le changement de ses règles est intervenu brusquement. D'un mois à l'autre leur abondance a varié. Cette brusquerie, qui doit être recherchée avec soin, nous fait penser plutôt à une autre affection que le fibrome qui s'accompagne fréquemment de ménorragies progressivement croissantes.

D'ailleurs, si la malade attend quelque temps avant de venir consulter, ses ménorragies peuvent déjà être remplacées par les méno-métrorragies irrégulières du syndrome typique. (*Obs. n° 6*.)

POLYMÉNORRÉE. (*Obs. n° 8, 13, 16, 21*.)

Parfois, c'est la fréquence des règles qui est modifiée : souvent leur durée a peu variée, leur abondance n'a pas augmenté, mais elles réapparaissent plus souvent. Entre deux débuts de période menstruelle ns s'écoulent que 25, 21 ou même 15 jours, au lieu de 28 ou 30. Dans ce cas, il faudra écarter les polyménorrhées par trouble hormonal d'origine infectieuse, les règles de quinzaine.

MÉTRORRAGIES CONTINUES. (*Obs. n° 11*.)

Enfin, il peut exister à la ménopause des métrorragies qui persistent très longtemps sans arrêt, parfois même durent des années. Chaque pour l'hémorragie existe peu abondante en règle générale, avec des périodes de recrudescence. Les divers examens ne mettent en évidence aucune lésion utérine ou ovarienne, aucune cause d'ordre médical. L'hystérographie donne une image festonnée, ondulée, d'une cavité utérine de volume normal ou légèrement augmenté. Le curettage biopsique montre la présence d'une hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine, sans signe de dégénérescence cancéreuse. Les dosages hormonaux

complètent le diagnostic en donnant la réponse habituelle des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE ASSOCIE

Ainsi que nous le verrons par la suite en étudiant les dosages hormonaux et la pathogénie des métrorragies préménopausiques, ces hémorragies sont provoquées par un fonctionnement anormal de l'ovaire, une sécrétion anormalement forte de folliculine. Il existe en dehors de l'appareil génital des manifestations nombreuses d'hyperfolliculinémie.

1° Les seins présentent une congestion marquée qui s'accompagne de phénomènes douloureux. On a signalé une galactorrhée légère.

2° Les malades peuvent être gênées par une abondante leucorrhée translucide ayant les caractères de leucorrhée cervicale. Ces pertes blanches peuvent s'accompagner d'érythème et de prurit vulvaire; ainsi que l'a montré SEGUY, elle est une signe d'hyperfolliculinie.

3° Il existe un aspect congestif de la muqueuse vulvo-vaginale comparable à celle qui accompagne un début de grossesse.

4° La température est à type folliculinique, évoluant en permanence au-dessous de 37° (PALMER).

SYMPTOMES ACCESSOIRES.

Certains auteurs ont signalé des métrorragies fonctionnelles par hyperplasie glandulaire bénigne s'accompagnant de troubles vaso-moteurs nerveux ou psychiques en rapport avec l'hyperfolliculinémie.

Les femmes se plaignent fréquemment de céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges, étourdissements ou mouches volantes devant les yeux. Elles insistent sur le début brusque de ces troubles, coïncidant avec le début des troubles menstruels.

EVOLUTION

Les auteurs ont noté depuis toujours le caractère tenace et récidivant des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

Les plus anciennes descriptions marquent bien la tendance constante à la récurrence de ces métrorragies essentielles de la ménopause. Si elles cèdent à quelques traitements, ce n'est souvent que fort peu de temps. ADLER estime qu'à la suite du curettage elles réapparaissent au moins dans 50 % des cas.

Un autre caractère de ces hémorragies réside dans l'habitude qu'elles ont de guérir seules si on les abandonne à leur évolution. Un beau jour, la ménopause totale apparaît, les hémorragies cessent : la malade est guérie. C'est un fait que les anciens médecins avaient remarqué depuis fort longtemps.

L'arrêt des hémorragies peut être brusque : les pertes anormales se succèdent depuis des mois, entrecoupées de périodes d'aménorrhée pendant lesquelles il existe des bouffées de chaleur. Une de ces périodes aménorrhéiques, que rien ne paraissait distinguer des autres, se prolonge : après un an d'aménorrhée complète sans une goutte de sang, on estime que la ménopause est arrivée et qu'elle est définitive.

Parfois les métrorragies diminuent peu à peu d'une fois à l'autre et finissent par disparaître complètement.

Dans certains cas il arrive que les ménométrorragies cèdent la place à des règles qui reviennent régulières pendant quelque temps. La ménopause s'installe brusquement accompagnée de bouffées de chaleur, parfois après quelques années de règles régulières.

FREQUENCE

Les statistiques varient beaucoup dans l'évaluation de la fréquence des hémorragies utérines fonctionnelles à la ménopause. Ceci semble dû aux méthodes qui présidèrent à leur établissement. Certains auteurs ont éliminé toutes les lésions cliniquement évidentes. D'autres, au contraire, ont fait entrer en ligne de compte toutes les malades qui se sont présentées à eux. Enfin, le recrutement des malades dans ce dernier cas diffère aussi : certains auteurs, en effet, n'ont eu affaire qu'à des malades venues dans le but de se faire opérer d'un cancer (que celui-ci d'ailleurs ait été diagnostiqué par leur médecin, ou simplement soupçonné par elles).

Claude BECLERE réunissant une statistique personnelle et celle de J. QUENU évalue la fréquence des hémorragies utérines fonctionnelles par trouble hormonal préménopausique à 51 %

des cas de métrorragies à l'âge de la ménopause. De ces 51 cas, sont exclues les métrorragies fonctionnelles d'origine infectieuse ou de cause inconnue.

SCHROEDER déclare avoir rencontré 82 % de « métropathies hémorragiques » parmi les métrorragies à l'âge de la ménopause. Ainsi que nous l'avons déjà signalé le groupe des « métropathies hémorragiques » contient d'autres affections que les « métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal préménopausique ».

HALBEN et SEITZ donnent une fréquence des 2/3 des cas. F. ROSENSTEIN arrive à ce chiffre en colligeant les deux statistiques de Strasbourg, tandis que BÉRARD et LECLERC avouent 66 % des cas.

CHAPITRE II

ETAT DE L'UTERUS : SCLEREUX ET NON FIBROMATEUX

Lorsqu'on pratique le toucher vaginal chez une femme atteinte de métrorragies fonctionnelles, on trouve presque toujours un utérus légèrement augmenté de volume. Cette augmentation paraît régulière, sans formation nodulaire. Elle est variable; en règle générale, le fond utérin dépasse peu le niveau de la symphyse pubienne.

La consistance de l'utérus est plus ferme que normalement; elle donne une impression de cartilage, presque de bois.

La situation de l'utérus est variable, parfois anté-fléchi, parfois rétroversé. La mobilité utérine est normale; la mobilisation ne provoque pas de douleur marquée.

L'état de l'utérus a pu être très complètement étudié lorsqu'on pratiquait l'hystérectomie comme traitement des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

ASPECT MACROSCOPIQUE DES PIECES D'HYSTERECTOMIE

L'utérus est le plus souvent augmenté de volume et selon tous ses diamètres. Cette augmentation est régulière. Elle ne s'accompagne pas de formation nodulaire.

La forme de l'organe est conservée. Parfois, cependant un corps utérin globuleux fait suite directement au col, sans interposition de l'isthme. La consistance est ferme. Elle est plus ou moins indurée, pouvant atteindre une consistance presque ligneuse. L'induration est régulière, étendue à tout l'organe, et non pas par noyaux disséminés.

L'utérus se laisse couper assez facilement, mais souvent crisse sous le couteau comme du tissu fibreux. La coupe est blanc-jaunâtre, d'aspect exsangue; les artères sont béantes et le restent.

Le myomètre est épaissi, il mesure 3 centimètres et parfois plus.

La cavité utérine est de taille normale, ou légèrement agrandie, mais parfaitement régulière.

ASPECT MICROSCOPIQUE

MYOMÈTRE.

Le caractère essentiel des coupes est le grand développement du tissu conjonctif.

Au faible grossissement, la paroi utérine paraît considérablement épaissie. Le myomètre est divisé par des cloisons fibreuses. Celles-ci formées des tractus nombreux et entrecroisés, donnent naissance à de fines fibrilles conjonctives qui circonscrivent des logettes. Dans chacun de ces espaces se trouvent des fibres musculaires lisses, en petit nombre.

Les fibres musculaires, bien que dissociées par les tractus fibreux paraissent en nombre sensiblement normal, peut-être même est-il augmenté (CORNIL). Noyaux et protoplasma se colorent bien.

Le tissu musculaire subit aussi une hyperplasie : les fibres musculaires conservent leur forme normale; de la sorte la proportion reste inchangée entre le tissu fibreux et les éléments musculaires.

A un plus fort grossissement on ne note pas d'infiltration cellulaire : on ne trouve pas de polynucléaires, lymphocytes ou plasmazellen. Seuls des mastzellen en petit nombre apparaissent dispersées sur les coupes. Ainsi que le faisaient remarquer J.-L. FAURE et SIREDEY, ceci paraît confirmer l'origine dystrophique de la maladie et élimine l'infection.

VAISSEAUX.

Deux faits principaux sont à noter :

1° La dilatation importante des capillaires qui paraissent gorgés de sang et dont le nombre semble augmenté;

2° Les lésions des tuniques vasculaires. Les artères sont

diminuées de calibre. Leurs parois sont toutes atteintes; l'adventice, est épaissi irrégulièrement par des îlots de tissu conjonctif et présente de nombreux vasa-vasorum.

La tunique moyenne est très fortement augmentée d'épaisseur. Elle contient de nombreuses fibrilles conjonctives qui ont tendance à se substituer aux fibres musculaires.

La membrane élastique est dissociée par des fibrilles conjonctives émanées de la tunique moyenne. L'endartère seule paraît respectée.

Cette artérite oblitérante explique la coloration blanc-jaunâtre et l'aspect exsangue de l'utérus.

UTERUS SCLEREUX OU FIBROMATEUX ?

Longtemps en raison de ses lésions cet utérus fut appelé scléreux. Les fibres conjonctives, ainsi que nous venons de le voir, sont très développées. Elles divisent le myomètre en de nombreuses petites loges où sont reléguées les fibres musculaires.

La musculature utérine ne paraît pas dégénérée. Les fibres sont en nombre quasi-normal, leur protoplasma et leurs noyaux se colorent bien.

De plus, les fibres conjonctives envahissent la paroi des vaisseaux. Là, elles tendent à remplacer les fibres musculaires de la tunique moyenne; elles font diminuer la contractivité des artères.

Le grand développement du tissu conjonctif fait appeler cet utérus : « utérus scléreux ».

Dans le fibrome, l'aspect macroscopique est le suivant : la coupe montre un tissu blanc éclatant ou blanc rosé, criant sous le bistouri et qui semble constitué par des fibres irrégulières entrecroisées, ou plus souvent disposées en volutes. La proportion des fibres musculaires et conjonctives varie avec la forme anatomique. La surface de la coupe est convexe, bombée, comme si le tissu du centre était comprimé par des couches superficielles plus serrées qui tendraient à l'énucléer.

Le tissu utérin refoulé forme autour de la tumeur une capsule. A l'intérieur du myomètre, ou faisant hernie sous le péritoine ou sous l'endomètre, se trouvent souvent plusieurs noyaux ainsi constitués. Dans tous les cas l'augmentation de l'utérus est irrégulière et ne conserve pas la forme première de l'organe.

La description de l'utérus scléreux et celle de l'utérus fibromateux s'opposent.

Autrefois, on appelait l'utérus des métrorragies préménopausiques utérus scléreux ou fibreux. Ce n'est que progressivement, par un véritable abus de langage qu'on en est venu à l'appeler fibromateux, créant ainsi une confusion regrettable. Inversement, l'utérus bourré de noyaux de fibrome ne devrait pas être appelé fibreux.

CHAPITRE III

ETAT DE LA MUQUEUSE UTERINE : HYPERPLASIE GLANDULAIRE KYSTIQUE

Les descriptions de la muqueuse utérine, dans les métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal préménopausique, varient suivant les auteurs. Cette différence est plus apparente que réelle; elle est due à ce que les auteurs ne donnent pas le même sens au terme de métrorragie fonctionnelle préménopausique.

En effet SCHROEDER classe sous le nom de « métropathie hémorragique » les hyperplasies glandulaires kystiques dues à des follicules ovariens persistants, quelle qu'en soit l'origine.

PANKOW et KELLER étendent la signification de ce terme à toutes les métrorragies fonctionnelles : de ce fait, ils rencontrent quatre types de muqueuse utérine :

- hyperplasie glandulaire kystique 50 % des cas,
- aplasie muqueuse,
- muqueuse du dioestrus (état de repos),
- hyperplasie glandulaire simple.

IMBERT, avec CORNIL et MOSINGER donnent le nom de « métrose » à tous les processus réactionnels de l'utérus d'origine « corrélative. Ces processus sont dus à une perturbation des « corrélations entre les glandes endocrines et le système neuro-végétatif d'une part, l'utérus d'autre part ».

Aussi pour eux y a-t-il des métroses hyperplasiques et des métroses aplasiques. Presque seules les métroses hyperplasiques s'accompagnent de métrorragies.

C. BECLERE réserve le terme de métrorragies fonctionnelles prémonopausiques à des hémorragies utérines en rapport avec les seuls troubles de la sécrétion ovarienne d'origine ménopausique. Dans ce cas on rencontre chez la majorité des malades

(80 %) une muqueuse présentant l'aspect de l'hyperplasie glandulo-kystique bénigne.

ASPECT MACROSCOPIQUE

EPAISSEUR.

A l'ouverture de pièces d'hystérectomie on est frappé par l'épaisseur de la muqueuse utérine. Elle peut atteindre de 8 à 16 mm., parfois même plus. Cet épaissement peut s'étendre à toute la muqueuse, ou rester localisée à certaines portions : on a alors l'aspect d'îlots hyperplasiques au sein d'une muqueuse normale, et aussi l'aspect de polypes.

SURFACE.

La surface de la muqueuse utérine est irrégulière, présentant de nombreuses incissures, saillies et dépressions. Cet aspect lui avait valu les qualificatifs de vilieuse ou polypeuse, fongueuse et proliférante. Il peut prêter à confusion avec l'aspect d'un cancer végétant. Dans quelques rares cas, la muqueuse hypertrophiée est lisse.

La muqueuse est de couleur rougeâtre, avec des zones plus foncées, échymotiques.

La palpation digitale permet de reconnaître la sensation spongieuse de la muqueuse hyperplasiée qui repose sur la base ferme du myomètre.

SECTION.

La tranche de section met en évidence la présence d'une limite nette entre le myomètre et l'endomètre, signe qui n'existe pas dans le cancer utérin qui rompt sa basale de façon précoce. Cependant, dans les cas où l'hyperplasie est très marquée, la muqueuse envoie des bourgeons glandulaires à l'intérieur de la musculature utérine sous-jacente. Cet aspect peut faire croire à un envahissement néoplasique.

Souvent il existe de petits kystes visibles à l'œil nu. Ils paraissent dus à l'oblitération des culs-de-sacs glandulaires. La prolifération excessive de la muqueuse en une certaine zone donne fréquemment l'aspect de polypes muqueux.

ETUDE HISTOLOGIQUE

ASPECT GÉNÉRAL

L'hyperplasie de la muqueuse est tout à fait typique. La coupe présente de nombreux trous et cavités formés par la lumière des glandes dilatées et la section des kystes. Elle a un aspect lacunaire, en éponge, qui lui a valu le nom que lui donnent les Américains : « *Swisscheese* », c'est-à-dire « Fromage Suisse », que nous traduisons par « Fromage de Gruyère ».

MODIFICATION DE LA STRATIFICATION NORMALE.

La muqueuse utérine présente, à l'état normal, trois couches disposées régulièrement et dont l'importance réciproque est fixe. Dans le cas d'hyperplasie bénigne, la muqueuse n'a plus cet aspect régulier. Souvent la zone basale est plus hypertrophiée que les zones spongieuses ou compactes.

LÉSIONS ÉPITHÉLIALES.

1° L'épithélium de revêtement est modifié. Il présente par endroit des zones de desquamation, alors que par place il aurait plutôt tendance à la prolifération avec l'aspect pluristratifié.

Cet aspect pluristratifié n'est pas uniforme : il peut y avoir dans certaines zones au-dessous de la couche des cellules cylindriques une couche de petites cellules formant une couche basale supplémentaire.

Des îlots de stratification peuvent au contraire présenter l'aspect paramalpighien. Des fragments de cette muqueuse peuvent faire diagnostiquer un cancer après un curettage explorateur.

2° Les invaginations glandulaires présentent des aspects spéciaux qu'il faut connaître pour ne pas diagnostiquer à tort le cancer.

Dans la muqueuse à l'état de repos les invaginations glandulaires sont parallèles, perpendiculaires à la surface, et à contours réguliers. Dans la phase pré-menstruelle, elles prennent l'aspect festonné de glandes hélicines à contours irréguliers.

Dans la muqueuse hyperplasique, ces glandes ont des aspects extrêmement variables d'une crypte à l'autre. Alors que par place

elles sont de petite taille, régulièrement allongées, en petit nombre, à contours peu capricieux, elles sont dans des zones voisines très allongées, nombreuses, très déchiquetées, festonnées, avec de nombreuses encoches. Elles contiennent souvent des végétations papillaires intracavitaires donnant l'aspect cysto-papillaire ou cysto-végétant. Cet aspect est obtenu par intussusception des glandes hyperplasiées.

Leur épithélium de revêtement est cubique endothélial ou cylindrique, avec ou sans signe de sécrétion. Pourtant certains auteurs ont noté la fréquence de vacuoles sécrétoires basales ou apicales où les méthodes de coloration spécifique permettent de mettre en évidence la présence de glycogène. Il faut se rappeler l'action des diverses hormones ovariennes dans la charge glyco-génique des cellules de la muqueuse utérine et vaginale. Ces observations ne paraissent pas réunir une approbation unanime. SCHOKAHERT qui a repris ces examens déclare ne pas avoir rencontré de glycogène dans les cellules de la muqueuse hyperplasique glandulo-kystique.

Il se forme, au niveau des invaginations glandulaires, des cryptes kystiques de tailles variables dont certaines sont visibles à l'œil nu. Leur disposition n'est point régulière : nombreuses par endroit et formant de véritables amas, elles peuvent manquer totalement en d'autres places.

Il est fréquent que les invaginations glandulaires soient toutes devenues kystiques et présentent à leur intérieur des végétations papillaires.

On conçoit, par cette simple description, la difficulté que peuvent présenter certaines biopsies endométriales.

La présence de nombreuses mitoses au niveau des cellules, la pluristratification, les métaplasies cellulaires, les végétations papillaires et pseudo-papillaires, tout enfin dans l'aspect de cette muqueuse permet d'hésiter à faire un diagnostic de béginité. (Obs. n° 18. Biopsie du 1/12/39.)

LÉSIONS DU CHORION.

Le chorion est œdémateux ainsi qu'il a été constaté depuis longtemps.

Au niveau du chorion normal existent des cellules conjonctives. Elles sont assimilées par les uns à des fibroblastes, considérées par les autres comme éléments du système réticulo-endothélial, enfin sont appelées par certains choriocytes.

Dans l'hyperplasie glandulaire kystique les cellules conjonctives ont l'aspect de fibroblastes et parfois leur nombre et leur disposition donnent de véritables aspects sarcomatoïdes.

Il peut exister dans certains cas d'hyperplasie de l'endomètre une réaction pseudo-déciduale des fibroblastes; jamais ils n'atteignent pourtant la taille et la forme des vraies cellules déciduales de la grossesse.

Dans le chorion se développe une sclérose réticulo-collagène avec de nombreuses fibres collagènes.

Les lésions vasculaires à type de sclérose sont constantes. On remarque des thromboses et des hémorragies interstitielles dont SCHROEDER a fait la base de la pathogénie des hémorragies de la métropathie hémorragique.

Enfin, l'endomètre présente des infiltrats leucocytaires plus marqués que dans la muqueuse normale; mais qu'il ne faut pas attribuer à l'infection. Dans celle-ci, les polynucléaires prédominent et il existe des réactions endothélio-capillaires. D'ailleurs, ces infiltrats se rencontrent dans certains troubles hormonaux au niveau d'autres organes, le sein par exemple.

CLASSIFICATION

CORNIL et l'Ecole de Marseille ont divisé l'hyperplasie glandulaire bénigne en deux groupes.

L'hyperplasie exophytique correspond à une muqueuse où la prolifération a tendance à se faire vers la cavité utérine lui donnant un aspect plissé avec des sortes de bourgeons et de bourrelets.

Par contre, dans l'hyperplasie endophytique la surface de la cavité utérine est bien plus lisse donnant presque l'aspect d'une muqueuse normale. Mais celle-ci envoie de nombreux prolongements glandulaires qui pénètrent à l'intérieur du muscle utérin pour former des cavités kystiques. Il est important de signaler que la basale dans ces cas, bien que contournée, n'est pas rompue. Ceci explique une partie des cas de métrorragies ménopausiques avec hyperplasie glandulaire de l'endomètre où le curetage ne ramène que des débris insignifiants. Il est vrai que plus fréquemment, ainsi que l'ont noté PANKOW et KELLER, lorsque le curetage ne ramène pas de débris c'est que la muqueuse est aplasique ou analogue à celle du dioestrus.

MUQUEUSE TUBAIRE

Il est admis que la muqueuse tubaire subit des modifications cycliques de même que la muqueuse utérine, pendant l'intermenstruum.

TIETZE et SCHIFFMANN ont bien décrit les phénomènes hyperplasiques tubulaires qui existent concurremment avec l'hyperplasie glandulaire kystique de l'endomètre.

La muqueuse tubaire présente l'aspect de la période médiane de l'intermenstruum, avant l'ovulation. Les cellules en bâtonnets et les cellules ciliées sont en nombre égal et sont de même hauteur. Les cellules en bâtonnets ne possèdent pas l'aspect en masse des cellules devenues piriformes.

CONCLUSION

Les muqueuses utérines et tubaires ont des aspects analogues à ceux de la période qui précède l'ovulation. Mais les caractéristiques qu'elles présentent à cette phase sont très fortement accentuées. Il semble que les hormones qui agissent normalement à cette période soient douées d'une activité inhabituelle et que ce soit à cette hyperexcitation qu'on doive les aspects hyperplasiques.

CHAPITRE IV

ETAT DE L'OVAIRE

KYSTES FOLLICULAIRES - ABSENCE DE CORPS JAUNE

Dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques l'état des ovaires a depuis longtemps intrigué les chirurgiens. Sur les pièces opératoires ils ont été frappés par la fréquence d'un aspect spécial des ovaires. LAWSON-TAIT signale dès 1876 l'état sclérokystique des ovaires. BRENNECKE en 1882 insiste sur l'absence de corps jaune. Depuis, les études et observations se sont multipliées. Il serait fastidieux de les énumérer. On ne peut toutefois passer sous silence les travaux de FORGUE et MASSABUAU, de SCHROEDER, de COTTE et PALLOT.

ASPECT MACROSCOPIQUE DES OVAIRES EN PLACE

A l'ouverture de l'abdomen, le chirurgien qui opère une malade atteinte de métrorragies fonctionnelles est frappé par l'aspect d'un seul ou des deux ovaires. Augmentés de volume et œdémateux, ils sont souvent prolapsés dans le Douglas. Parfois, ils sont petits et durs.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE

Les ovaires enlevés sont de deux types, soit petits et durs, soit gros et œdémateux. Mais presque toujours au moins un des deux ovaires est déformé par la présence de petits kystes visibles à l'œil nu. Parfois il existe un seul kyste, un peu plus gros, dont la taille peut atteindre celle d'un œuf de poule.

Lorsque les malades sont opérées pendant leurs hémorragies, on ne trouve ni sur un ovaire ni sur l'autre la moindre trace d'un corps jaune menstruel récent. Seules existent des cicatrices de corps jaunes, plus ou moins anciennes. C'est un point sur lequel SCHROEDER a fortement insisté.

ETUDE HISTOLOGIQUE DES OVAIRES

Les coupes d'ovaires mettent en évidence la présence de nombreux kystes, l'absence de corps jaune, la sclérose collagène du stroma.

RAPPEL DE L'ÉVOLUTION DU FOLLICULE DE DE GRAFF.

Le follicule de DE GRAFF est constitué par deux enveloppes, l'une externe la thèque l'autre interne la granulosa. La partie externe de la theque est une membrane fibreuse qui isole le follicule du parenchyme ovarien environnant. La couche interne est formée de grosses cellules glandulaires chargées d'enclaves lipidiques. Un riche système de vaisseaux capillaires isole les cellules les unes des autres. La thèque est séparée de la granulosa par la membrane de SLAVJANSKI que ne pénètrent pas les capillaires. Elle entoure la granulosa formée par la prolifération de cellules folliculeuses. La granulosa est creusée d'une cavité, l'antrum, contenant le liquide folliculaire. En un point, la granulosa présente une saillie dans l'antrum : c'est le disque prolifère qui contient l'ovocyte.

De la puberté à la ménopause l'ovaire féminin présente un perpétuel remaniement. Des vésicules de DE GRAFF évoluent normalement jusqu'à la ponte ovarique. D'autres subissent l'atrésie folliculaire normale et physiologique.

ATRÉSIE FOLLICULAIRE PHYSIOLOGIQUE.

L'ovaire féminin contient un nombre considérable de follicules, 300.000 environ. Au cours de la vie génitale à peine 400 arrivent à maturité. Les autres subissent l'atrésie folliculaire.

Celle-ci est caractérisée par la dégénérescence graisseuse de l'ovule et par la disparition de la granulosa qui est remplacée par du tissu fibreux. Parfois, au lieu de se scléroser, les cellules folliculeuses de la granulosa dégèrent sans prolifération con-

jonctive : l'antre, qui n'est pas comblé, devient kystique. Dans ces petits kystes folliculaires atrétiques il faut insister sur la dégénérescence des cellules folliculeuses, leur disparition, de même que la disparition ou la dégénérescence de l'ovule. La thèque interne dégénère aussi, souvent en se chargeant de volumineux dépôts lipoïdiques.

KYSTES FOLLICULAIRES

Les ovaires des malades atteintes de métrorragies fonctionnelles, avec hyperplasie glandulaire kystique, montrent sur la coupe la présence de cavités kystiques. Ces kystes sont en nombre variable. Ils peuvent être assez nombreux et cribler les deux ovaires. Au contraire un seul ovaire peut être atteint et ne posséder qu'un seul kyste qui peut avoir la grosseur d'une noix ou d'un œuf de poule.

Ces kystes présentent les deux membranes principales qui contribuent à la formation des follicules de DE GRAFF. La thèque externe fibreuse sépare le kyste du parenchyme ovarien qui l'environne. La thèque interne présente une hypertrophie marquée. Ses cellules sont souvent chargées de fines granulations lipoïdiques. Celles-ci, qui représentent une ébauche de lutéination, ne doivent pas les faire confondre avec les kystes du corps jaune, qui ne présentent pas de granulosa en activité. Les kystes folliculaires possèdent de nombreux vaisseaux capillaires qui vascularisent la thèque interne.

La granulosa est ici bien développée, séparée de la thèque interne par une membrane de SLAVJANSKI intacte, elle est épaisse et présente par place de nombreuses figures de mitoses. L'ovocyte existe souvent intact, tout au moins au début. Le liquide folliculaire est très abondant et constitue le contenu du kyste. Il est fréquemment séreux, légèrement citrin. Parfois il est hématique. Son abondance est variable avec la taille du kyste. Elle peut osciller entre 1 cm³ et 50 cm³. COTTE et PALLOT ont étudié sa cytologie. Il semble que dans les cas qui nous intéressent le liquide ne contient pas de leucocytes, alors que dans les kystes folliculaires d'origine inflammatoire l'examen cytologique met en évidence des nombreux lymphocytes. Ils ont remarqué que, chaque fois que le liquide folliculaire ne contenait pas de cellules, il possédait une activité considérable au point de vue endocrinien. Son injection provoquait l'apparition du rut chez des rates castrées.

« L'activité endocrine de certains kystes folliculaires est le fait de kystes récemment atrésiés et dont la participation au processus inflammatoire n'apparaît pas à l'examen histologique. » (M^{lle} PALLOT.)

L'activité endocrine de ces kystes a été aussi reconnue par MOULONGUET. ADAIR WATTS, dans un travail récent, a trouvé dans 85 % des kystes folliculaires, des quantités importantes de folliculine. ZONDEK, dans un cas qu'il a publié, trouve 120 U.S. de folliculine.

KYSTES ATRÉTIQUES.

En dehors des kystes folliculaires en activité dont le liquide en injection détermine le rut chez les rates castrées, on trouve d'autres kystes qui, souvent nombreux, criblent les deux ovaires. On les différencie des kystes précédents par leur aspect histologique, la cytologie de leur liquide et surtout par leur inactivité endocrine. L'examen histologique montre que chez eux la thèque interne est bourrée de grosses granulations graisseuses. La granulosa, au lieu de présenter des cellules en pleine activité avec des mitoses, est au contraire constituée par des cellules qui subissent la dégénérescence graisseuse. Des cellules conjonctives pénètrent ces deux membranes. L'ovocyte a disparu.

L'examen du liquide fait découvrir une quantité variable de lymphocytes. L'injection à la rate castrée du contenu du kyste ne provoque pas l'apparition de l'oestrus.

SCLÉROSE OVARIENNE.

Au même titre que la présence de kystes, la sclérose frappe les yeux lorsqu'on examine les ovaires.

NATURE PHYSIOLOGIQUE DE LA SCLÉROSE OVARIENNE.

La sclérose n'est pas d'ailleurs inhabituelle dans cet organe. Pendant la maturation du follicule de DE GRAFF le tissu conjonctif péri-folliculaire augmente de volume; ses cellules se multiplient et subissent la transformation épithélioïde. Les transformations se résument en hypertrophie, hyperplasie, métaplasie des cellules. Si la ponte survient et si le follicule s'atrésie l'évolution du tissu conjonctif persiste pour aboutir à un tissu cicatriciel, tissu proprement scléreux. En somme « La sclérose ovarienne » répond au mode propre de fonctionnement de la glande; elle

« est un phénomène involutif, une sénilité localisée, périodique, progressive du stroma de l'ovaire ». (M^{lle} PALLOT.) Elle débute avec le commencement de l'évolution du follicule. Mais elle ne cesse que bien après l'atrésie du follicule ou la réduction du corps jaune à l'état de corpus candicans. Elle chevauche les maturations folliculaires suivantes. (COTTE.)

MULTIPLICITÉ DES ZONES DE SCLÉROSE.

La sclérose ovarienne consécutive à l'évolution des follicules frappe l'ovaire en des points multiples. Les follicules successifs se trouvent en des points variables du parenchyme ovarien. Chaque nouvelle maturation folliculaire est accompagnée et suivie de l'évolution d'une nouvelle zone de sclérose.

SCLÉROSE DES OVAIRES KYSTIQUES.

Les ovaires qui présentent un kyste folliculaire unique et en activité peuvent ne pas présenter de sclérose ovarienne, ainsi que l'a fait remarquer SCHROEDER. Par contre, les ovaires qui présentent de nombreux kystes atrétiques sont souvent scléreux. On y trouve du tissu conjonctif jeune, avec de très nombreuses cellules. Celles-ci présentent souvent un aspect volumineux et hypertrophique.

Ce qui caractérise la sclérose ovarienne c'est l'intensité des réactions cellulaires du tissu conjonctif, et la pauvreté des élaborations collagènes.

L'albuginée ne présente aucun épaissement anormal en regard des follicules, qui pourrait s'être opposé à la rupture des follicules atrétiques.

« La sclérose ovarienne revêt dans tous les cas le même caractère cellulaire. La trame collagène ne subit pas de densification notable. La progression accélérée de la sclérose dans les ovaires kystiques, sa diffusion précoce, indiquent que les maturations folliculaires se sont faites en excès. » (M^{lle} PALLOT.)

ABSENCE DE CORPS JAUNE

Depuis BRENNKE en 1882 tous les auteurs s'accordent pour noter l'absence de corps jaune menstruel récent. Si la laparotomie a été pratiquée chez une femme en pleine période d'hémorragie utérine préménopausique, jamais sur l'ovaire qui contient un

follicule kystique ou sur l'autre ovaire les auteurs n'ont signalé de corps jaune menstruel récent. SCHROEDER et MEYER-RUEGG ont insisté très fortement sur l'absence de corps jaune et sur sa relation avec la persistance d'un follicule kystique. Ils ne pensent d'ailleurs pas que cela puisse empêcher l'évolution d'un autre follicule. Nous étudierons plus en détail cette théorie en traitant la pathogénie des métrorragies fonctionnelles.

Ce qu'il faut retenir de l'état des ovaires c'est la présence fréquente de kystes folliculaires, l'absence de corps jaune et la sclérose ovarienne anormalement marquée. L'albuginée ne participe pas à cette sclérose et ne présente aucun épaississement anormal.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

Jusqu'à ces dernières années le diagnostic des hémorragies fonctionnelles préménopausiques ne pouvait être qu'un diagnostic d'élimination. Depuis, grâce à la systématisation clinique réalisée par C. BECLERE, et grâce à l'hystérographie, on peut poser ce diagnostic avec sûreté dans certains cas. Le curettage biopsique vient en apporter la confirmation en ramenant très fréquemment des débris d'endomètre hyperplasié.

HEMORRAGIES UTERINES MONO-SYMPTOMATIQUES DE LA PREMENOPAUSE

Il est évident que ce diagnostic ne peut être porté que chez des femmes approchant de la ménopause, c'est-à-dire entre 40 et 50 ans. On ne l'aura donc pas en vue chez des femmes encore jeunes, éloignées de leur retour d'âge; chez elles, d'ailleurs, on peut trouver un syndrome d'hémorragies fonctionnelles analogue, mais dont le trouble formonal ne peut être rapporté à la préménopause, mais plutôt à des troubles hormonaux d'origine congénitale et surtout infectieuse. Il existe cependant chez des femmes encore jeunes, avant 40 ans, des hémorragies utérines fonctionnelles par trouble hormonal préménopausique; ce sont des femmes n'ayant très souvent qu'un ovaire à la suite d'une castration unilatérale.

Il existe des hémorragies post-ménopausiques. La date d'apparition de la ménopause est dans ces cas parfois difficile à fixer. Toutefois, on considère comme post-ménopausique toute hémorragie survenant à l'âge de la ménopause après une période d'aménorrhée de un an, s'accompagnant de bouffées de chaleur.

Les métrorragies fonctionnelles préménopausiques ne s'accompagnent d'aucune lésion utéro-ovarienne cliniquement décelable. On ne recherchera donc pas ce syndrome chez des femmes où la clinique met en évidence un utérus augmenté de volume, avec des noyaux fibreux, un chou-fleur néoplasique du col, ou une ulcération cartonnée du col saignant au moindre contact. Le toucher, combiné au palper, fait éliminer les masses ovariennes, tumeurs et kystes, la grossesse extra-utérine.

Ce n'est qu'après avoir éliminé toutes ces lésions cliniquement évidentes, qu'on pourra rechercher si l'on n'a pas affaire à des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

SYNDROME TYPIQUE : DIAGNOSTIC POSITIF

Deux cas peuvent alors se présenter; ou l'interrogatoire met en évidence le syndrome pathognomonique de C. BECLERE, ou bien l'histoire est autre. Dans le premier cas, en présence d'un tel syndrome, le diagnostic est évident. Il peut être confirmé par l'hystérogaphie et par le curetage biopsique si l'on a le moindre doute.

1° SYNDROME CLINIQUE PATHOGNOMONIQUE.

L'interrogatoire de la malade met en évidence l'absence d'antécédents génitaux morbides. Le début des troubles menstruels est brusque. La femme est déréglée, présentant des hémorragies utérines de durée et d'abondance variables qui surviennent sans aucune périodicité. Les règles sont disparues et remplacées par des méno-métrorragies irrégulières. Celles-ci sont séparées par des phases aménorrhéiques pendant lesquelles la femme ne perd pas une goutte de sang. Certaines de ces phases sont de longue durée, s'étalant parfois sur plusieurs mois; puis les hémorragies reprennent.

2° EXAMEN CLINIQUE.

L'examen clinique montre un utérus dur, lisse, débordant un peu la symphyse pubienne, régulièrement augmenté de volume, sans noyau fibreux.

Le col est normal, avec parfois un glaire translucide (SEGUY).

Les annexes paraissent saines au toucher. Parfois peut-on

mettre en évidence une petite masse sur un ovaire; c'est un kyste folliculaire.

Par ailleurs, la femme présente souvent des seins légèrement congestionnés et sensibles, une température folliculinique, des troubles divers, migraines, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles, nausées, apparus simultanément.

3° DIAGNOSTIC CYTO-HORMONAL.

L'étude des modifications de la muqueuse utérine aux diverses phases du cycle menstruel a été faite par HITSCHMAN et ADLER les premiers. NOVAK en 1935 reprend ces travaux et étudie les rapports qui existent entre les hormones ovariennes et l'état de la muqueuse utérine aux diverses phases du cycle menstruel.

C'est à MORICARD que revient le mérite d'avoir mis au point l'exploration cyto-hormonale de l'endomètre. Il décrit les divers états de la muqueuse utérine, muqueuse de préfécondation, fécondation, prénidation et nidation, et caractérise leurs rapports avec les sécrétions de folliculine et de lutéine. Il décrit ainsi les aspects que peut présenter un endomètre : aspect de muqueuse au repos, aspect folliculinique, aspect folliculo-lutéinique, muqueuse atrophique.

Il existe diverses méthodes pour effectuer le prélèvement endométrin. Presque toutes utilisent l'aspiration. On peut leur faire le reproche de ne donner que l'aspect d'une partie de la muqueuse. Mais lorsque l'on ne soupçonne aucune lésion utérine spéciale, l'aspect histologique du petit fragment examiné a bien des chances d'être celui de toute la muqueuse.

Le reproche le plus important à faire à ce procédé de diagnostic est de ne donner qu'un certain nombre de diagnostics bien tranchés, mais de ne pas permettre d'évaluer les états intermédiaires.

Un des principaux avantages de la méthode est de ne nécessiter aucun repos, aucune précaution spéciale de la part de la malade. C'est un procédé ambulatoire. Dans les cas de métrorragies fonctionnelles préménopausiques, l'exploration cyto-hormonale permet de reconnaître l'aspect souvent folliculinique de l'endomètre, avec hyperplasie glandulo-kystique fréquente.

Cette exploration ne sera faite que lorsqu'on ne soupçonnera aucune lésion maligne de l'utérus.

4° CURETTAGE UTÉRIN SYSTÉMATIQUE.

C'est à lui qu'on aura recours en l'absence d'hystérographie, si l'on veut faire le diagnostic d'une lésion intra-utérine. Il permet de ne passer à côté d'aucune lésion maligne et de bien examiner la totalité de l'endomètre, à condition de le pratiquer systématiquement suivant les règles établies. On doit procéder méthodiquement en curettant la face postérieure, puis la face antérieure, le fond, le bord droit, puis le bord gauche, enfin les cornes.

5° HYSTÉROSALPINGOGRAPHIE.

Dans le cas de métrorragies fonctionnelles préménopausiques, l'hystérographie peut révéler trois aspects principaux qui ont été ainsi schématisés par C. BECLERE.

a) L'image utérine peut être absolument banale. Rien ne la différencie de celle d'une jeune femme normalement réglée. La cavité utérine est de volume sensiblement normal, ni agrandie, ni déformée. Le contour est rectiligne, sans encoche, lacune ou aspect déchiqueté.

b) Un autre aspect, plus fréquent, révèle la présence d'une cavité utérine de volume normal ou légèrement agrandie. Elle ne présente pas le contour rectiligne normal. « Il est comme tremblé et donne un aspect dentelé tout particulier » (C. BECLERE). Cet aspect dentelé ou ondulé est en rapport avec les modifications de la muqueuse. Il ne se rencontre en effet que dans les cas où les métrorragies fonctionnelles s'accompagnent de l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Il traduit la pénétration du lipiodol dans les divers incisures, replis et vallonements de la muqueuse hyperplasiée.

c) Enfin, dans quelques cas, le cliché montre une image lacunaire de la cavité utérine. Cette image est souvent due à la présence d'une hyperplasie plus marquée de la muqueuse localisée en un point, et donnant à l'examen macroscopique de la pièce un aspect de polype. Dans tous les cas, en face d'une telle image, on est tenu de faire un curettage biopsique, en vue d'éliminer la possibilité d'un cancer.

d) Hystérographie - Curettage systématique - Diagnostic cyto-hormonal ?

Le curettage systématique est indiqué chaque fois qu'on veut faire un diagnostic précis, surtout éliminer d'une façon sûre le

cancer, lorsqu'on le soupçonne et qu'on ne peut faire l'hystéroggraphie.

L'hystéroggraphie donne une image de la cavité utérine remplie par le lipiodol; toutes les lésions superficielles se dessinent. Lorsqu'on a la facilité de la pratiquer, elle doit passer avant le curettage systématique ou localisé.

Le diagnostic cyto-hormonal ne donne l'aspect que d'un endroit localisé de la muqueuse utérine. Il ne doit être pratiqué que lorsqu'on a éliminé de façon sûre toutes les lésions malignes, et pour connaître l'aspect histologique probable de la muqueuse.

On doit donc procéder ainsi : hystéroggraphie, curettage localisé ou exploration cyto-hormonale de l'endomètre. Lorsqu'on ne peut pas pratiquer d'hystéroggraphie, ne faire que le curettage systématique.

SYNDROMES ATYPIQUES : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1° CLINIQUE.

Il n'est pas rare, à l'âge de la ménopause chez les malades atteintes de métrorragies mono-symptomatiques, de mettre en évidence le syndrome de C. BECLERE : le diagnostic est alors immédiatement porté. Mais il est des cas où n'existe pas ce syndrome clinique. Il faut alors procéder méthodiquement et par élimination.

L'interrogatoire révèle la présence de types hémorragiques divers. On a parfois affaire à une polyménorrhée : l'abondance, la durée peuvent en être accrues. Mais il persiste une certaine régularité dans les hémorragies. Le début est toujours récent, et on sait que souvent les polyménorrhées régulières, d'apparition récente, sont en rapport avec un trouble ovarien.

Au contraire, l'anamnèse révèle l'existence de ménorragies. Celles-ci aiguillent le diagnostic vers le fibrome quand elles sont apparues progressivement.

Dans certains cas, la malade perd sans arrêt depuis longtemps. Ce sont des métrorragies continues.

Enfin, parfois, le tableau rappelle celui d'une grossesse avec métrorragies ou celui d'un avortement (DOUAY).

En face de cette symptomatologie variée, le médecin doit procéder méthodiquement.

2° DIAGNOSTIC AVEC LES LÉSIONS ORGANIQUES CONSTATABLES.

a) *Diagnostic avec fibrome.*

C'est le diagnostic de fréquence, en raison du nombre important de fibromes observés à l'âge de la ménopause. De plus il est fréquent d'observer une recrudescence des troubles du fibrome au moment du retour d'âge.

Il se caractérise cliniquement par des métrorragies qui peuvent apparaître au moment des règles ou entre elles. Mais il est fréquent que ces hémorragies soient précédées d'une époque où les règles se sont progressivement allongées et augmentées d'abondance.

Dans le fibrome, le toucher combiné au palper révèle une augmentation de volume de l'utérus. Celui-ci, qui est gros et dur, présente au moins un noyau fibreux qui déforme l'utérus. L'augmentation de volume est toujours irrégulière, la forme de l'organe n'est pas conservée. Souvent de nombreux noyaux myomateux développés sous le péritoine donnent à l'utérus un aspect bosselé spécial.

Au contraire, dans les hémorragies fonctionnelles préménopausiques, si l'utérus est gros et dur, sa forme est conservée et il ne présente jamais de déformation ou irrégularité en rapport avec le développement d'un fibrome sous séreux.

La cavité est agrandie à l'hystérométrie; l'hystéromètre souple fournit souvent un résultat supérieur à l'hystéromètre rigide en raison de la déformation de la cavité par le myôme.

L'hystérosalpingographie donne une image de cavité utérine très agrandie avec parfois des encoches dues à la présence de fibromyômes sous-muqueux.

b) *Diagnostic avec le cancer du col.*

Alors que le diagnostic précédent est le diagnostic de fréquence, celui-ci est le diagnostic de gravité. On doit toujours avoir la hantise du cancer et toujours y penser en face des métrorragies, en raison de l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

On recherchera minutieusement la présence sur le col d'une végétation ou d'une ulcération saignant au contact. On sera encore plus prudent si la malade raconte qu'elle a eu de petites pertes de sang à la suite d'un léger traumatisme du col, que ce soit après une injection ou un rapport sexuel.

Il faut, dans le moindre doute, procéder à la prise d'une biopsie. En l'absence de lésion visible de la surface externe du col, il est bon dans ces cas de pratiquer, à fin de Biopsie, un curettage de la cavité cervicale pour dépister le cancer du col à début intra-cervical.

c) Diagnostic avec la grossesse et l'avortement.

Le diagnostic doit toujours être envisagé en raison de la présence fréquente de périodes d'aménorrhée dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Il faut remarquer que la seule succession de plusieurs périodes d'aménorrhées et de métrorragies est caractéristique de l'affection et que l'on ne soupçonne une grossesse que lorsqu'il n'y a eu qu'une seule période d'aménorrhée.

Après 40 ans, en raison de la moins grande fréquence des grossesses, on éliminera rapidement ce diagnostic.

Il faut surtout y penser lorsqu'on se trouve en présence de femmes de 40 ans et moins ayant présenté une période d'aménorrhée et venant consulter pour une métrorragie consécutive. Ce sont souvent des femmes qui ne possèdent qu'un seul ovaire et font une ménopause précoce.

En cas de grossesse, l'utérus est gros et *mou*; le col présente une consistance spéciale. Le moindre doute oblige de faire pratiquer une réaction biologique de la grossesse.

Si la malade fait un avortement, elle peut accuser des douleurs de coliques utérines (parfois inavouées); mais surtout l'examen montre un utérus gros et mou, un col entr'ouvert. Dans le doute, on pratique une hystérographie ou le curettage qui est le meilleur traitement.

L'hystérographie donne, en cas de rétention placentaire, une image lacunaire de siège, aspect et étendue variables. Cet aspect est en effet fonction de volume et de l'insertion de la rétention. Les très grandes images lacunaires sont souvent placentaires. En cas de grossesse en évolution on a souvent l'aspect d'une grande lacune, régulière, centrale.

3° DIAGNOSTIC DES LÉSIONS CACHÉES INTRA-UTÉRINES.

Pour éliminer les lésions cachées du corps de l'utérus, il était classique de pratiquer le curettage biopsique. L'analyse des fragments ramenés fixait sur l'état de l'endomètre. Cette méthode

était aveugle. La curette pouvait passer à côté d'une lésion maligne, sans en ramener des débris. Elle ne permettait pas le diagnostic du fibrome sous-muqueux, du polype fibreux sous-muqueux. L'hystérogaphie donne une image de face et de profil de la cavité utérine. Elle guide la curette en cas d'image douteuse.

a) *Grossesse et rétention placentaire.*

Nous en avons déjà parlé.

b) *Fibrome sous-muqueux.*

Le fibrome sous-muqueux se caractérise par une première période de ménorragies progressivement croissantes à laquelle fait suite la période des métrorragies proprement dite. Une histoire de règles régulières de plus en plus abondantes et prolongées doit orienter vers le fibrome sous-muqueux. L'hystérogaphie montre une image lacunaire à contours nets et régulièrement polycycliques réalisant souvent l'aspect d'encoche en croissant ou semi-circulaire.

c) *Polypes.*

Les polypes siègent fréquemment dans la cavité fundique. Cependant ils peuvent descendre dans la cavité cervicale; ils donnent au toucher la sensation d'un col gros, déhiscent, en harillet. Ils se traduisent cliniquement par des métrorragies. Souvent, au début, elles sont irrégulières, mais elles tendent rapidement à devenir continues. L'hystérogaphie fournit l'image d'une cavité utérine anormale et irrégulière avec une lacune plus ou moins grande, fréquemment centrale. Cependant son contour est régulier.

Le polype intra-cervical se traduit sur les clichés par une image cervicale dilatée et lacunaire. La cavité fundique normale la surmonte représentée par un petit triangle noir.

d) *Cancer du corps.*

Le cancer du corps doit être éliminé à tout prix en raison de son évolution. Sa fréquence avant la ménopause est plus grande qu'on ne l'a cru autrefois. Cliniquement, il se traduit par des métrorragies apparaissant dans l'intervalle des règles, ou par des métrorragies presque continues, des pertes roussâtres, abondantes, accompagnées de coliques utérines. Des hémorragies

en dehors des règles, ou des règles vraiment trop abondantes et irrégulières, doivent faire soupçonner le cancer.

On pratique immédiatement l'hystéroggraphie, on la fait suivre d'un curettage biopsique portant sur la zone douteuse. L'hystéroggraphie révèle une image lacunaire, ou une encoche à bords irréguliers et déchiquetés, d'opacité variable. Cet aspect, qui peut d'ailleurs se rencontrer en cas de fibromes sous-muqueux multiples, de rétention placentaire et d'hyperplasie glandulaire de l'endomètre, indique formellement la nécessité du curettage biopsique. Pratiqué sur la zone malade il ramène en cas de cancer une muqueuse ayant subi la transformation épithéliomateuse cylindrique. Celle-ci se caractérise par la multiplicité et l'irrégularité des boyaux pseudo-glandulaires qui sont tassés les uns contre les autres, avec disparition presque complète du stroma. La paroi glandulaire présente des assises multiples et irrégulières. Celles-ci, en certains points, pénètrent le chorion, sans transition nette. Enfin des anomalies cellulaires sont fréquentes, figures de mitoses nombreuses et anormales, monstruosité du noyau.

4° DIAGNOSTIC DES LÉSIONS CACHÉES ANNEXIELLES.

Les salpingites kystiques s'accompagnent parfois de métrorragies mono-symptomatiques. Les règles sont souvent augmentées de volume et ont un caractère douloureux surtout marqué dans la période pré-menstruelle. Dans certains cas on observe des règles irrégulières et abondantes avec élimination de caillots. Il n'est pas rare de noter la présence de règles une quinzaine. L'interrogatoire révèle les lésions de la petite infection génitale chronique, l'existence d'une leucorrhée abondante.

L'examen clinique peut montrer des culs-de-sacs rétrécis et douloureux, une mobilisation utérine douloureuse, la présence d'une masse annexielle. Mais, souvent, on ne sent rien. L'hystéroggraphie seule donne la clef du diagnostic.

Pendant l'injection on voit tomber le lipiodol goutte à goutte dans la cavité kystique. Il conserve cet aspect « d'image en gouttes » ou en grappe de raisin sur le cliché de contrôle effectué 24 heures après. Il n'y a pas d'image de diffusion péritonéale.

Les tumeurs de la granulosa (VARANGOT) ne peuvent souvent être diagnostiquées à leur début que par la laparatomie.

5° DIAGNOSTIC DES HÉMORRAGIES FONCTIONNELLES.

Lorsqu'il a éliminé toutes les lésions précédentes, le médecin ne se trouve plus en présence que des métrorragies fonctionnelles qui peuvent se grouper suivant leur origine en métrorragies infectieuses, congénitales, préménopausiques ou déciduiformes.

a) Il n'est naturellement pas question de métrorragies virginales en raison de l'âge des malades.

b) Les métrorragies fonctionnelles d'origine infectieuse s'accompagnent d'antécédents infectieux plus ou moins marqués : leucorrhées, dysménorrhées acquises, règles de quinzaine, brûlures à la miction. L'examen révèle des culs-de-sacs rétrécis, empâtés et douloureux, et aussi des lésions plus importantes utéro-annexielles.

c) On élimine facilement les métrorragies par trouble hormonal d'origine congénitale. Celles-ci se signalent tôt dans la vie génitale féminine, par des troubles menstruels à la puberté qui est apparue très tôt ou très tard. Le cycle cataménial varie par la suite sans raison infectieuse. La dysménorrhée primitive est très fréquente. L'hystérographie donne des images de malformations utérines ou d'utérus aplasique.

d) La métrite déciduiforme (DOUAY) doit être enfin recherchée. Elle est due à la lutéinisation d'un kyste folliculaire. Elle se caractérise par l'apparition sans retard de règles particulièrement hémorragiques qui persistent sous forme de ménorragies durables.

L'hystérographie donne une image très dentelée. La biopsie montre un endomètre hyperplasique contenant de nombreux tubes glandulaires spiralés, en tire-bouchon; des cellules déciduiformes infiltrant en grand nombre le chorion de la couche compacte.

e) Les métrorragies qui ne sont pas entrées dans une des catégories que nous venons d'énumérer sont des métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal préménopausique. Lorsque nous étudierons les dosages hormonaux, nous verrons qu'elles sont caractérisées par un ensemble de signes biologiques qu'il faut trouver pour poser un diagnostic sûr.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

DOSAGE DES HORMONES GONADOTROPES ASCHEIM ET ZONDEK

Historique.

Déjà, en 1905, HEAPE pensait que la maturation des gonades était due à une substance qui lui était étrangère et qu'il appelait « generative-ferment ».

Plus tard, ZONDEK et ASCHEIM, par implantation de lobe antérieur de l'hypophyse, déclanchèrent chez des souris pubères l'apparition du rut vaginal après 60 heures. A l'autopsie, les ovaires présentaient de gros follicules hémorragiques et des corps jaunes. En des expériences réalisées indépendamment à la même époque, Philipp SMITH et ENGLE obtinrent des résultats identiques.

ZONDEK et ASCHEIM arrivèrent à fixer trois réactions biologiques obtenues chez des souris impubères 96 heures après l'injection de substance gonadotrope et qui sont les critères de leur action.

Réaction I : Apparition de l'œstrus; formation de gros follicules (ouverture du vagin; augmentation de volume et de poids de l'utérus).

Réaction II : Follicules hémorragiques.

Réaction III : Formation de corps jaune.

D'après ces auteurs, il serait logique d'admettre l'existence de deux hormones hypophysaires : le prolan A, de maturation folliculaire, et le prolan B, de lutéinisation.

D'autre part, on savait que le lobe antérieur de l'hypophyse des femmes enceintes est augmenté de volume et contient des cellules spéciales : « les cellules de la grossesse ». Cette constatation avait fait émettre l'hypothèse d'une hypersécrétion hypophysaire (COMTE, LANNOIS et MULLEN).

ASCHHEIM eut l'idée de rechercher dans les tissus des femmes enceintes les substances gonadotropes sécrétées en abondance par l'hypophyse. Grâce aux trois réactions biologiques qu'il venait de mettre au point, au niveau du placenta, des membranes, du liquide amniotique et des ovaires, il caractérisa des substances produisant le même effet que l'implantation de lobe antérieur de l'hypophyse à des souris impubères.

ASCHHEIM se demanda ensuite ce que pouvaient devenir ces substances gonadotropes. Étaient-elles transformées, détruites ou éliminées ?

C'est ainsi qu'il en vint à examiner les urines des femmes enceintes. Il y reconnut la présence de corps œstrogènes (caractérisables par le Test d'ALLEN et DOISY) ainsi que des substances gonadotropes. Ces dernières provoquaient chez des souris impubères l'apparition des trois réactions biologiques caractéristiques des hormones gonadotropes. Les réaction II et III ne se rencontraient que dans la grossesse, alors qu'on pouvait faire apparaître la réaction I avec l'urine de femmes aménorrhéiques ou ménopausées.

Le diagnostic de la grossesse put être ainsi posé par la recherche qualitative, dans l'urine, des hormones gonadotropes donnant les réaction II et III.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

1° RÉACTION D'ASCHHEIM et ZONDEK.

On injecte 6 fois en 48 heures 0,4 cm³ à 0,5 cm³ d'urine à des souris femelles impubères (âgées de moins de 4 semaines et pesant de 6 à 8 grammes). A partir de la 68^e heure on pratique les frottis vaginaux et on fait l'autopsie à la 96^e heure. Sur les ovaires on recherche alors à la loupe la présence de follicules hémorragiques et de corps jaunes.

2° RÉACTION DE BROUHA-HINGLAIS-SIMMONET.

Une des difficultés principales de la réaction de ASCHHEIM et ZONDEK réside dans la présence fréquente de prolan A. BROUHA, HINGLAIS et SIMMONET l'éliminent en employant le souriceau mâle qui ne réagit d'une façon nette qu'à l'action du prolan B. Cette hormone agit sur le testicule de l'animal impubère et provoque la sécrétion d'hormone testiculaire. Celle-ci provoque à son tour une puberté précoce avec évolution rapide du tractus génital. On prend comme test du développement l'augmentation de volume des vésicules séminales qui décuplent de poids et remplissent la cavité abdominale. On utilise 3 ou 4 souriceaux. Le résultat est obtenu en 5 à 10 jours.

3° RÉACTION DE FRIEDMAN-BROUHA.

L'animal réactif est cette fois la lapine, animal à ovulation provoquée dont l'ovaire contient toujours chez l'adulte des follicules mûrs prêts à ovuler. L'injection de prolan B ou d'urine de femme enceinte fait apparaître de beaux corps jaunes.

On utilise deux bêtes de 2 à 3 mois, isolées en cage depuis un mois. Les résultats sont obtenus 24 à 48 heures après l'injection de l'urine dans la veine marginale de l'oreille. En cas de grossesse, l'ovaire présente de nombreux follicules hémorragiques.

DOSAGE DES HORMONES GONADOTROPES DANS LES URINES DES FEMMES ENCEINTES

Le diagnostic biologique de la grossesse ne permet de fournir aux médecins que deux réponses seulement : « grossesse », « absence de grossesse ». La réponse est positive en cas de grossesse normale de môle ou de chorio-épithélioma. Elle est négative en cas d'absence de grossesse ou de grossesse interrompue avec dégénérescence placentaire.

Les tests d'ASCHHEIM et ZONDEK qui caractérisent les hormones gonadotropes ne sont pas seulement qualitatifs mais aussi quantitatifs. Il faut en effet, pour les faire apparaître, que l'urine injectée contienne une certaine quantité d'hormones gonadotropes. Au-dessous de cette quantité l'injection ne provoque aucun effet. Au delà, on obtient l'apparition de la réaction III. L'action

de ces substances présente donc un seuil et répond à la loi du « tout ou rien ».

Pour aider le clinicien au diagnostic des grossesses normales ou pathologiques, plusieurs auteurs eurent l'idée d'adjoindre au diagnostic qualitatif un dosage normal.

ZONDEK le premier le réalisa sur la souris femelle. HINGLAIS l'expérimenta sur le souriceau mâle. Malgré l'intérêt des résultats, ces méthodes ne purent entrer dans la pratique en raison de la longueur du dosage.

SÉROTITRAGE HORMONAL DE BRINDEAU et HINGLAIS.

En 1932, HINGLAIS réalise une méthode de titrage basée sur le réactif-lapine. Il appelle « unité lapine l'exacte dose d'hormone nécessaire et suffisante pour faire apparaître au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires chez une lapine de 2 kilos environ, âgée de 3 mois au moins ». Il montre que cette dose est fixe.

Il reconnaît que la grossesse s'accompagne d'une sécrétion hormonale qui s'affirme peu après la nidation pour cesser peu après l'expulsion de l'œuf. Le taux des hormones gonadotropes dans 1 litre de sérum varie en cas de grossesse normale de 2.000 à 25.000 unités lapine. Les chiffres supérieurs à ceux-ci ou inférieurs à ceux-là correspondent à des états pathologiques.

DOSAGE BIOLOGIQUE DES SUBSTANCES GONADOTROPES DANS LES URINES (SIMMONET)

Il s'agit d'urines de femmes qui ne sont pas en état de grossesse. L'animal réactif adopté par SIMMONET, de même que par la majorité des auteurs, est la souris femelle.

Principe de la méthode.

Le dosage biologique des hormones gonadotropes dans l'urine emploie comme test l'ouverture du vagin et le développement macroscopique de l'utérus après les injections chez des souris femelles impubères.

Ce test dose en masse toute l'action gonadotrope de l'urine.

Unité biologique.

On définit l'unité biologique comme la plus petite quantité

d'extrait qui détermine à la 100^e heure, chez une souris impubère de 7 à 9 grammes, l'apparition du test, formation du canal vaginal et développement macroscopique de l'utérus.

Approximations successives.

Pour doser les quantités de substances gonadotropes contenues dans un litre d'urine, on cherche à obtenir, pour deux injections successives de dilutions voisines, deux réactions différentes, l'une positive et l'autre négative. La quantité d'hormones contenue dans l'urine est donc comprise entre celle correspondant à la réaction positive et celle correspondant à la réaction négative.

Technique de l'extraction et du dosage.

Puisqu'on ne peut injecter sans inconvénient aux souris des quantités importantes d'urine, le premier temps du dosage comporte la préparation d'un extrait. Celui-ci est obtenu après diverses manipulations sur lesquelles nous ne saurions insister. Disons toutefois que l'une d'elles a pour but d'éliminer de l'extrait les corps œstrogènes dont la présence fausserait les résultats du dosage.

L'injection est faite à 4 souris femelles impubères. Dans une première expérience on leur injecte des extraits correspondant à 100, 50, 20, 10 cm³. 500 cm³ d'urine fraîche sont nécessaires à cet effet.

Les animaux sont sacrifiés à la 100^e heure et comparés à une souris femelle témoin. Les résultats positifs se reconnaissent facilement à la formation du canal vaginal et au développement macroscopique de l'utérus.

Résultats.

Les chiffres obtenus par cette technique varient avec la date du prélèvement de l'urine par rapport au cycle menstruel. Des dosages en série ont montré qu'il existe chez les femmes, pendant le cycle menstruel, une courbe d'élimination des substances gonadotropes dans l'urine. On ne peut songer à réaliser cette courbe chez toutes les malades en raison du prix élevé des dosages.

Pour avoir néanmoins des chiffres comparables, toutes choses égales d'ailleurs, on convient de pratiquer le prélèvement au mi-

lieu du cycle, au moment de l'ovulation. Pour une femme présentant un cycle de 28 jours, le prélèvement doit être effectué 14 jours environ après le premier jour des règles précédentes. A cette époque, le courbe de température, de folliculinique qu'elle était, prend l'aspect lutéinique et passe au-dessus de 37° : à ce moment, l'élimination des substances gonadotropes dans l'urine est la plus forte du cycle menstruel.

Les chiffres obtenus dans ces conditions par les dosages chez des femmes normalement réglées sont généralement bas. FRANK trouve 10 à 20 U.S. par litre, KURZROK 15 U.S. du 11^e au 14^e jour du cycle. Dans de nombreux dosages effectués par H. SIMMONET pour C. BECLERE le chiffre des hormones gonadotropes est resté constamment bas chez les femmes normalement réglées, toujours inférieur à 20 U.S. En raison des difficultés techniques, il ne nous est pas permis de doser et de chiffrer à l'heure actuelle des taux inférieurs à 10 U.S. par litre. Il faudrait en effet injecter aux animaux des quantités d'extrait trop élevées correspondant à plus de 100 cm³ d'urine.

Après la ménopause les dosages pratiqués ont fourni des résultats concordants. Ceux-ci se trouvent compris entre 30 et 250 U.S. chez des femmes apparemment indemnes de toute affection. La ménopause chirurgicale ou röntgenthérapique donne lieu aux mêmes résultats.

En dehors de tout cycle menstruel et thermique deux dosages à 15 jours d'intervalle ou trois dosages à 10 jours d'intervalle sont nécessaires pour rechercher une ébauche de cycle.

VALEUR DE LA METHODE

1° VALEUR DU TEST — SENSIBILITÉ — ERREURS.

Le dosage est basé sur une des actions physiologiques les plus importantes des hormones gonadotropes, la réaction I d'ASCHHEIM et ZONDEK. Les substances gonadotropes injectées à des femelles impubères provoquent la maturation de follicules de DE GRAFF et la sécrétion de folliculine. L'apparition du rut vaginal et l'augmentation de volume de l'utérus ne sont que les témoins de l'action de la folliculine sur le tractus génital.

Ce test a été employé par divers expérimentateurs : c'est ZONDEK qui, le premier, s'en est servi, peu après la mise au point de la réaction biologique de la grossesse, pour doser des subs-

tances gonadotropes dans l'urine. Avant la création par BRINDEAU et HINGLAIS du séro-titrage hormonal sur la lapine, HINGLAIS s'est servi comme test de l'augmentation pondérale des vésicules séminales chez le souriceau mâle.

L'appréciation du test employé par SIMMONET ne permet pas d'erreur. C'est en effet des modifications importantes qu'on recherche sur des animaux et qui sont visibles facilement : l'ouverture du vagin et surtout l'augmentation de volume macroscopique de l'utérus.

2° VALEUR DE LA TECHNIQUE — ERREUR ABSOLUE.

La sensibilité de la méthode est assez grande. Les expériences furent faites en injectant à des souris femelles impubères 1 gamma du standard international des gonadotrophines urinaires. Dans 90 % des cas la réaction fut positive, le vagin s'ouvrit, l'utérus augmenta de volume de façon visible. Toutefois on ne peut chiffrer sans erreur des taux voisins séparés de moins de 10 U.S. par litre.

Certains auteurs paraissent redouter les variations de sensibilité des animaux qui donneraient lieu dans certains cas à des réponses erronées. Ce reproche commun à toutes les méthodes de dosages biologiques ne s'applique pas à ceux-ci. Ils sont effectués dans les mêmes conditions d'aération, de lumière, de chaleur, de nourriture, etc. Les variations de sensibilité d'un groupe d'animaux ne peut être envisagée en raison de la possibilité de faire des essais de temps en temps avec le standard international des gonadotrophines urinaires.

Pour chaque dosage on utilise un minimum de 4 animaux réactifs auxquels on injecte simultanément des quantités d'extraits différentes. La susceptibilité anormale d'une souris apparaît aussitôt puisque dans ce cas il existe une réponse divergente et qui ne concorde pas avec la quantité d'extraits injectée. Il faut recommencer l'expérience.

Dans ces conditions il est possible de fixer l'erreur absolue ; on peut dire qu'elle n'excède pas 10 U.S. au maximum par expérience. Toute variation inférieure à 10 U.S. doit être considérée comme sans valeur, alors qu'une variation supérieure à 10 U.S. doit être prise en considération.

3° VALEUR DES RÉSULTATS — ERREURS RELATIVES.

Chez une jeune fille, ou une jeune femme, normalement réglée, le taux des hormones gonadotropes est bas, toujours inférieur à 20 U.S. Tout dosage supérieur à ce chiffre est anormal et du domaine de la pathologie. Chez les femmes réglées, les chiffres compris entre 30 et 200 U.S. témoignent d'une excrétion anormalement élevée des hormones gonadotropes en relation avec un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les variations pathologiques du dosage des hormones gonadotropes s'étagent de 20 à 200 U.S., c'est-à-dire qu'elles sont de 2 à 20 fois supérieures à l'erreur maxima réalisable, qui n'atteint jamais 10 U.S.

CHAPITRE II

DOSAGE DES CORPS ŒSTROGENES DANS L'URINE

HISTORIQUE

C'est en 1923 qu'ALLEN et DOISY appliquent à l'étude des extraits ovariens le test de l'œstrus vaginal de la souris. Ils isolent l'œstrine. Puis COURRIER découvre la folliculine dans le liquide folliculaire.

Par la suite, ZONDEK et ASCHHEIM (1927), de même que LOEW (1926) trouvent dans l'urine de la femme enceinte de grandes quantités d'œstrogènes.

Nombreux sont les tests de l'action de la folliculine, mais ils sont d'inégale valeur.

Le test d'ALLEN et DOISY, que nous étudierons plus loin, observe la kératinisation vaginale des rates castrées.

L'ouverture du canal vulvo-vaginal est étudié chez les rates castrées dans le test de DOISY et CURTISS.

Le test de FLUHMAN évalue la mucification vaginale par de petites doses de folliculine après action de progestérone; il n'est pas spécifique et dépend beaucoup de la sensibilité des animaux.

Bien des auteurs se sont attaqués à la recherche et au dosage de la folliculine urinaire. En raison de la faible teneur de ce corps dans l'urine, il est nécessaire de procéder à la préparation d'un extrait, de manière à n'injecter aux animaux que de petites quantités de liquide. Il faut aussi libérer les corps œstrogènes des combinaisons où ils se trouvent dans l'urine. C'est pourquoi diverses techniques ont été proposées par ZONDEK, SIEBSKE, GRALLMANN, SCHUMAKER et HOWARD, par FRANK, par SMITH and SMITH. Tous les auteurs sont d'accord sur la nécessité de l'hydrolyse acide. La nature de l'acide ne serait pas indifférente et plusieurs ont été utilisés. Tous les solvants usuels ont été employés tour à tour.

METHODE DE SIMMONET.

1° PRINCIPE — TEST EMPLOYÉ.

Le principe du dosage consiste à rechercher, par approximations successives, qu'elle est la plus petite quantité d'urine nécessaire pour rétablir le rut chez des rates castrées. Celui-ci se caractérise par la présence dans le vagin de cellules kératinisées et anucléées, par la disparition des leucocytes; c'est le test d'ALLEN et DOISY.

Cette réaction ne dose pas la folliculine urinaire, mais l'ensemble des propriétés œstrogènes de l'urine.

2° TECHNIQUE.

La nécessité s'impose de procéder à la fabrication d'un extrait. Ce sujet, qui dépasse les limites que nous nous sommes assignées, sera simplement résumé.

« L'urine recueillie après toilette vaginale est amenée au pH3 par l'acide chlorhydrique. Elle est ensuite concentrée au 1/10^e de son volume, puis soumise à une hydrolyse de 10 minutes en acide chlorhydrique N/10. Le liquide refroidi est épuisé par l'éther; l'extrait déshydraté par contact avec du chlorure de calcium desséché est concentré et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérilisée » (SIMMONET).

L'injection est faite à des rates castrées. On cherche, par des injections successives et différentes, à obtenir deux réactions qui pour des dilutions voisines soient l'une positive, l'autre négative. Le titre biologique de l'urine est alors compris entre les deux chiffres correspondant à ces deux réactions.

On sait que le rut artificiel est une réaction qui dure peu de temps chez les animaux castrés. Après une période de repos convenable on peut le reproduire. On a remarqué que les doses d'œstrogènes nécessaires pour obtenir le test d'ALLEN et DOISY étaient constantes pour un même animal, les mêmes à deux réactions successives, à condition de ne pas recommencer à des intervalles trop rapprochés et de trop nombreuses fois.

On peut donc étalonner avec de la folliculine cristallisée des rates castrées qui servent pour le dosage. On sait, par exemple, que telle rate donne une réaction positive pour 10 U.I. Aussi peut-on chiffrer le résultat du dosage biologique en Unités Inter-

nationales de folliculine. Celui-ci est compris entre les deux quantités voisines qui provoquent l'apparition de deux réactions différentes : supérieur à 200 U.I.; inférieur à 300 U.I. Ceci veut dire que les propriétés œstrogènes d'un litre d'urine examinée sont comprises entre ces chiffres de folliculine, et non pas que dans un litre d'urine existe une telle quantité de folliculine chimiquement caractérisable.

3° RÉSULTATS.

Les nombreux dosages de folliculine urinaire pratiqués à ce jour ont permis de mettre en évidence une évolution de la folliculinurie au cours du cycle menstruel. Les auteurs, FRANK, SIEBSKE, BRANDWEIN sont d'accord avec SIMMONET pour admettre que chez la femme la courbe de la folliculinurie présente 1 ou 2 maxima à la veille de l'ovulation et quelques jours avant les règles.

En raison du prix élevé de ces examens et de la difficulté de les répéter souvent, on ne peut établir pour chaque femme une courbe de la folliculinurie avec de nombreux dosages. Il est donc nécessaire de comparer des dosages semblables, c'est-à-dire effectués à la même époque du cycle menstruel. SIMMONET conseille de pratiquer le prélèvement de l'urine une semaine après l'ovulation, c'est-à-dire pour une femme ayant un cycle de 28 jours, 7 jours environ avant la date attendue des règles prochaines. Cette époque correspond au deuxième maximum de la courbe de la folliculinurie qui est le plus constant et souvent le plus élevé.

Les chiffres normaux obtenus chez une jeune fille ou chez une jeune femme normalement réglée sont, une semaine avant les règles, des chiffres compris entre 200 et 500 U.I. de folliculine.

Après la ménopause, l'excrétion de folliculine diminue considérablement et on ne trouve plus que des chiffres de 50 à 100 U.I. au maximum; souvent même le taux est inférieur à 50 U.I.

VALEUR DE LA METHODE.

1° VALEUR DU TEST — SENSIBILITÉ — ERREURS.

Le test d'ALLEN et DOISY est spécifique de l'action des propriétés œstrogènes chez les animaux castrés. La seule cause d'erreur possible réside dans la présence dans l'urine de corps autres

que des hormones doués de propriétés œstrogènes. Cette cause d'erreur est réduite car on ne connaît que quelques corps doués de telles actions et à fortes doses. Par contre, s'il existait dans l'urine des corps antiœstrogènes le titrage biologique ne mesurerait qu'une réaction résultante des propriétés œstrogènes et antiœstrogènes.

L'appréciation du test est facile pour toute personne en ayant l'expérience. Il ne peut pas prêter à erreur.

La sensibilité du test est grande. L'écart entre deux quantités d'urine voisines donnant une réponse positive et une réponse négative peut être faible. L'étalonnage des rates fait d'ailleurs reconnaître les animaux défectueux, et on les élimine.

2° VALEUR DE LA TECHNIQUE — ERREUR ABSOLUE.

La technique est assez précise. Elle permet de doser de la même manière les mêmes propriétés des urines. Il est néanmoins d'une exécution délicate et nécessite en dehors d'une grande habileté expérimentale une éducation spéciale. Il existe des points délicats, entre autres les épuisements qui demandent à être effectués non pas par décantation, mais dans des appareils à épuisement continu.

Lorsque les diverses manipulations sont exécutées correctement, on doit admettre que l'ensemble des erreurs chimiques, biologiques de l'expérience ne dépassent pas 50 U.I. C'est dire que dans les dosages on ne doit tenir compte que des variations supérieures à ce chiffre. L'erreur absolue de 50 U.I. est celle qu'en pratique il faut considérer comme maximum possible.

3° VALEUR DES RÉSULTATS — ERREURS RELATIVES.

Valeur expérimentale. — Ainsi que nous le verrons dans le syndrome hormonal urinaire des hémorragies fonctionnelles pré-ménopausiques, le taux des œstrogènes dans l'urine varie de 100 U.I. à 1.200 U.I. par litre. Dans d'autres maladies il peut atteindre 4.000 U.I.

L'erreur relative est faible. En effet, l'erreur absolue n'atteint jamais 50 U.I. Les variations pathologiques s'étendent de 100 à 4.000 U.I. et sont par conséquent de 2 à 80 fois plus grandes que l'erreur absolue maxima réalisable. C'est dire la grande valeur des dosages de folliculine.

Valeur clinique. — En dehors des critiques expérimentales

auxquelles ce dosage a été sujet, certains auteurs n'ont voulu lui reconnaître aucune valeur.

Il ne dose, par un procédé biologique, que des substances excrétées dans l'urine. Le métabolisme de l'œstrogène est inconnu. Une partie est fixée ou détruite au niveau des récepteurs, une partie éliminée par les fèces, une partie éliminée par l'urine. On ne sait s'il existe un seuil rénal et si ce seuil est variable.

Le bien-fondé de cette critique ne peut être méconnu en théorie. Il serait préférable de doser plus exactement encore les œstrogènes en connaissant leur métabolisme. Alors aurait-on peut-être un test parfait de la sécrétion ovarienne.

Mais, à l'époque actuelle, ces dosages ne sont pas dépourvus de valeur. Ils révèlent des propriétés pharmacodynamiques dosées de la même manière dans des urines prélevées dans les mêmes conditions. Ils sont comparables entre eux.

Enfin, en gynécologie, les observations recueillies montrent qu'il existe un parallélisme remarquable entre les faits cliniques et les chiffres des dosages hormonaux.

CHAPITRE III

DOSAGE DU PREGNANDIOL DANS LES URINES

HISTORIQUE.

L'importance du corps jaune a été longtemps ignorée, on ne le considérait que comme une cicatrice. Il faut attendre la communication de PRENANT, à la Société de Biologie, en 1898, pour lui faire reconnaître les attributs histologiques de la glande à sécrétion interne.

Plus tard, les physiologistes reconnaissent et définissent son activité sécrétoire. Enfin on isole le principe actif, la progestérone; BUTENANDT réalise sa synthèse.

De son côté, SCHROEDER reconnaît toute l'importance clinique de l'absence du corps jaune dans la genèse des métrorragies fonctionnelles.

Mais, jusqu'à ces dernières années, une difficulté persiste, celle de pouvoir apprécier l'activité du corps jaune. Il existe bien la possibilité de procéder à un dosage biologique de l'hormone. Il est couramment employé en pharmacologie pour définir les activités des divers produits utilisés en thérapeutique (Test de la dentelle utérine d'ALLEN et CORNER, de CLAUBERG — Test de COURRIER : obtention de la nidation après le coït chez la lapine castrée — Action mucifiante, etc...).

Par contre, il est absolument impossible de se servir de ces tests en clinique : BLOCH ne peut parvenir à mettre en évidence la progestérone dans 500 cm³ de sang de femme enceinte.

La difficulté est en partie tournée par le diagnostic cyto-hormonal. La biopsie utérine montre pendant la phase folliculolutéinique du cycle menstruel un développement spécial prégravidique de l'endomètre : transformation de l'aspect du nombre des glandes, surcharge glycogénique des cellules; c'est pourquoi, en 1934, MORICARD peut dire : « L'exploration cyto-hormonale ne fournit pas de critères formels. On pourra penser à une absence

de la sécrétion de la progestérone quand on trouvera, à plusieurs reprises, dans la période prémenstruelle, un état folliculinique. »

Mais depuis les travaux de VENNING et de ses collaborateurs une méthode nouvelle voit le jour : les auteurs, en effet, proposent le dosage du prégnandiol, dérivé d'élimination de la progestérone, comme test du fonctionnement lutéal.

Le prégnandiol est isolé en 1929 par MARRIAN. En 1938 seulement VENNING met au point une technique de dosage.

TECHNIQUE DU DOSAGE.

Depuis, plusieurs méthodes ont été établies pour doser le prégnandiol. Ce sont toutes des méthodes chimiques employant des mesures pondérales, car le prégnandiol est physiologiquement inactif. Le principe du dosage consiste à isoler dans l'urine le glycuronate de soude et de prégnadiol qui est pesé après purification et identifié (VENNING) ou bien à doser le prégnadiol total après l'avoir libéré de ses combinaisons par hydrolyse acide ou par l'action enzyme (BEAL-WEIL).

METHODE EMPLOYEE PAR SIMMONET.

Nous n'insisterons pas sur les détails de la technique. Elle comporte toute une série de manifestations chimiques : épuisement, dissolution, précipitation. Elle ne peut être réalisée que par des laboratoires spécialisés. Du poids du glycuronate de prégnandiol pesé on peut déduire la quantité de progestérone.

RÉSULTATS.

Les résultats sont exprimés par SIMMONET en milligrammes de prégnandiol. L'élimination du prégnandiol n'est pas continue pendant le cycle menstruel. Elle n'a lieu que pendant sa deuxième partie. Pour VENNING et BROWNE le prégnandiol est présent dans l'urine dès le deuxième ou troisième jour qui suit l'ovulation. Il persiste jusqu'au troisième ou deuxième jour qui précède la menstruation. Il existe un maximum d'élimination constant situé cinq jours environ avant la venue des règles. C'est à cette date que SIMMONET conseille d'effectuer le prélèvement d'urine pour pouvoir comparer chez les malades des résultats semblables.

A la suite de nombreux dosages, SIMMONET et C. BECLERE estiment que chez les femmes normalement réglées il doit exister

dans l'urine une quantité de prégnandiol de l'ordre de 1 à 2 mmg. cinq jours avant les règles. La quantité de prégnandiol éliminée semble être d'environ 25 à 40 mmg. par cycle.

VALEUR DE LA MÉTHODE.

La méthode employée par SIMMONET est assez précise. Les erreurs expérimentales, étant donné les manipulations chimiques nombreuses, peuvent être de l'ordre du 1/4 de milligramme environ. SIMMONET estime que l'erreur absolue ne doit dépasser en aucun cas 1/2 mmg. Les variations pathologiques du dosage vont de 1 à 6 mmg. C'est dire que ces variations sont de deux à douze fois plus grandes que l'erreur absolue maxima pouvant être comise dans les manipulations.

La pratique d'un seul dosage pourrait sembler insuffisante et ne pas donner des renseignements utiles. VENNING a décrit une courbe d'élimination du prégnandiol. Elle part de 0 au troisième jour après l'ovulation pour tendre vers un maximum qu'elle atteint quatre jours après. Elle reste alors pendant quelques jours à ce niveau et redescend progressivement à partir du troisième ou quatrième jour avant les règles, pour atteindre le zéro la veille des règles environ. BANCIU a fait les mêmes remarques au sujet des dosages qu'il a réalisés. Chez une malade, il a « pratiqué un seul dosage par cycle, en se plaçant le plus possible à la même date. Or, les trois chiffres varient très peu. Cette régularité est rassurante. Elle nous permet de dire qu'une seule analyse faite à un moment dûment choisi peut avoir en pratique autant de valeur qu'une série d'analyses pratiquées pendant toute la phase lutéale » (BANCIU).

La présence du prégnandiol dans les urines a deux significations. Elle indique la présence d'un corps jaune capable de sécréter de la progestérone : il est admis communément que le pré-gandiol est la forme d'élimination normale de la progestérone.

D'autre part, elle affirme la présence d'un endomètre capable de métaboliser la progestérone. Il est en effet impossible de recueillir du prégnandiol dans les urines d'une femme à qui l'on injecte de la progestérone, si cette injection n'est pas faite dans la deuxième moitié du cycle menstruel. De même lorsqu'on pratique un curettage utérin chez une femme présentant un corps jaune on arrête l'élimination du prégnandiol dans les urines.

L'absence de prégnandiol dans les urines ne veut donc pas dire qu'il n'existe nécessairement pas de corps jaune.

CHAPITRE IV

SYNDROME URINAIRE DES EXCRETIONS HORMONALES

CLASSIFICATION DES MALADES PAR LE TRIPLÉ DOSAGE HORMONAL.

Les dosages hormonaux dans les urines que nous venons d'étudier ont permis à C. BECLERE et H. SIMMONET de diviser l'ensemble des malades en quatre groupes.

1° SYNDROME HYPOHORMONAL GLOBAL.

Il est caractérisé par les chiffres bas des trois dosages.

— Le dosage des hormones gonadotropes fournit un taux inférieur à 10 U.S. par litre d'urine.

— Les corps œstrogènes ne présentent dans l'urine qu'une quantité inférieure à 150 U.I. de folliculine.

— Le prégnandiol est éliminé à l'état de traces, ou ne peut être mis en évidence.

C'est-à-dire :

$$\text{H.G.} < 10 \text{ U.S.} \quad \text{F.} < 150 \text{ U.I.} \quad \text{P} = 0.$$

Il s'agit d'une insuffisance globale des éliminations hormonales sexuelles.

2° SYNDROME HORMONAL MOYEN, NORMAL.

Les hormones gonadotropes sont comprises entre 10 et 20 U.S.

L'élimination des corps œstrogènes se révèle comprise entre 200 et 400 U.I.

Le prégnandiol avoisine 1 à 2 mmg.

C'est-à-dire :

$$10 \text{ U.S.} < \text{H.G.} < 20 \text{ U.I.} / 200 \text{ U.I.} < \text{F} < 400 \text{ U.I.} / 1 \text{ mmg} < \text{P.} < 2 \text{ mmg}$$

3° SYNDROME HYPERHORMONAL.

Les dosages révèlent une quantité anormalement élevée soit des hormones gonadotropes, supérieure à 20 U.S., soit de la folliculine, supérieure à 500 U.I. Le prégnandiol existe dans les urines mais à des taux variables; souvent inférieurs à 1 mmg., ils peuvent être supérieurs à 2 mmg. par litre.

C'est-à-dire :

$$\text{H.G.} > 20 \text{ U.S. / F.} > 500 \text{ U.I. / } \quad \text{ou} \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{P.} < 1 \text{ mmg.} \\ \text{P.} > 2 \text{ mmg.} \end{array} \right.$$

4° SYNDROME D'INSUFFISANCE LUTÉINIQUE.

Les chiffres d'hormones gonadotropes et de folliculine avoisinant la normale sont moyens ou bas. Le prégnandiol est absent des urines et ne peut être mis en évidence qu'à l'état de traces indosables inférieures à 0,5 mmg.

5° SYNDROME MÉNOPAUSIQUE.

La ménopause de date assez récente se traduit au point de vue des hormones gonadotropes par un taux supérieur à 20 ou 40 U.S., qui plus tard augmente pour atteindre 150 à 250 U.S. Le taux de la folliculine est bas, inférieur en règle générale à 100 ou 150 U.I. Le prégnandiol existe à l'état de traces. Parfois, il peut atteindre 1 mmg.

DOSAGES DANS LES MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES PREMENOPAUSIQUES.

C. BECLERE, à la Consultation de gynécologie de la Clinique chirurgicale Saint-Antoine, a pu examiner 21 malades atteintes de métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Chez presque toutes ces malades le diagnostic a été porté, grâce à un interrogatoire précis, à un examen clinique complet, à des biopsies de muqueuse utérine, et après examen lipiodolé de la cavité utérine. On a pu effectuer chez toutes ces malades des dosages des excréctions hormonales dans l'urine. Toutes ont eu des examens des éliminations de prolan et des corps œstrogènes, certaines même à plusieurs reprises. Quelques-unes seulement ont eu en outre des dosages de prégnandiol.

Cependant, l'observation n° 13 concerne une malade chez laquelle fut diagnostiquée une tumeur salpingienne et qui fut opérée à Saint-Antoine. Chez elle les dosages ne furent pratiqués qu'après l'opération. On voit que la folliculine et le prégnandiол bas prennent déjà le type post-ménopausique. Quant aux hormones gonadotropes, elles n'ont point atteint les chiffres de 20 à 250 U.S. rencontrés après la ménopause.

VALEUR DE DOSAGES PRATIQUES.

Les dosages ne furent que peu souvent effectués à la date indiquée, c'est-à-dire au moment de l'ovulation pour les hormones gonadotropes, une semaine avant les règles pour les œstrogènes et cinq jours avant la menstruation pour le prégnandiол. D'ailleurs, pour certaines malades, ces époques étaient difficiles à diagnostiquer en raison de la présence soit de métrorragies, soit d'aménorrhées.

Chez toutes les malades où l'on a pu établir avec certitude que les dosages avaient été pratiqués à la date prescrite on a trouvé des chiffres anormaux de folliculine ou d'hormone gonadotrope.

Chez les autres malades nous ne retiendrons parmi les dosages pratiqués à des dates inopportunes, que ceux présentant des taux anormaux. En effet, les dates où ils sont prescrits correspondent à la période où ils donnent des résultats maxima. S'ils fournissent des chiffres élevés à des dates où en principe ils devraient être bas, on peut conclure à un trouble des éliminations hormonales.

HORMONES GONADOTROPES.

Nous ne retenons que les observations n°s 2-8-9-16-19 (2 dosages)-20, en raison du chiffre anormal des résultats : H.G. 30 U.S. (4 fois)-50-100-120. U.S.

Ces dosages n'ont pas été pratiqués à une période qui aurait pu faire supposer à une ovulation. Malgré cela, ils fournissent des chiffres élevés d'hormones gonadotropes qui dépassent tous ceux qu'on a l'habitude de voir chez une femme normale avant la ménopause. Il semblerait bien qu'ils soient une ébauche de l'hyperprolanurie qui suit la ménopause et qu'ils traduisent la poussée hypophysaire dont parle C. BECLERE.

CORPS ŒSTROGÈNES.

Nous ne faisons entrer en ligne de compte que 8 observations, n°s 3-5-8-11-14-16-17-21.

Pratiqués à des époques où l'élimination de folliculine n'atteint pas son maximum chez la femme normale, tous ces dosages traduisent la présence de quantités exagérées de corps œstrogènes dans l'urine : 600 U.I. (2 fois) ; 800 U.I. (2 fois) ; 1.000 U.I. (3 fois) et 1.200 U.I. (1 fois).

Nous savons, en effet, que pratiqués avec la technique de SIMMONET, les dosages ne mettent en évidence dans l'urine des femmes normalement réglées, que des quantités de corps œstrogènes ne dépassant pas 200 à 500 U.I. de folliculine.

PRÉGNANDIOL.

Une première remarque s'impose : les dosages de prégnandiol ne furent jamais effectués cinq jours avant les règles, ainsi qu'il est recommandé. Toutefois ce corps est la forme d'élimination normale de la progestérone; son absence de l'urine traduit soit une absence de production de la progestérone (cf absence de corps jaune de SCHROEDER), soit une élévation du seuil rénal, soit une destruction anormale de la progestérone qui s'éliminerait d'une autre manière, de toute façon un métabolisme anormal de la progestérone. Dans les observations les examens de muqueuse ont montré qu'il en existait suffisamment pour métaboliser la progestérone. C'est pourquoi il est intéressant de noter son absence ou sa présence à l'état de traces pendant la durée des hémorragies (observations 8-11-15-18-19-21). On sait que les règles aussi s'accompagnent normalement d'une absence de prégnandiol dans les urines.

Un dosage (observation n° 3) montre la présence de 4, 6 mmg. de prégnandiol, quantité tout à fait exagérée et dépassant la normale de beaucoup. Ce dosage a été fait pendant la période d'aménorrhée suivant des règles normales et précédant de douze jours l'apparition de petites métrorragies. On doit penser qu'il existait à ce moment un corps jaune, ce qui paraît s'opposer à l'absence de corps jaune notée par SCHROEDER.

RÉSULTATS DES DOSAGES.

L'observation n° 13 ne peut entrer dans la statistique les dosages ayant été réalisés après hystérectomie. Dans les vingt au-

tres observations d'hémorragies fonctionnelles préménopausiques ici rapportées, il existe 16 cas de préménopause normale entre 40 et 50 ans, et 3 cas de préménopause précoce de 37 à 39 ans, dont une avec ovaire unique.

Chez 6 malades il existe sept fois un chiffre anormalement élevé d'hormones gonadotropes dépassant 20 U.S. compris entre 30 et 120 U.S. Ce sont les observations 2-8-9-16-19 (2 dosages).

La folliculine atteint des chiffres anormalement forts dans 8 observations (n^{os} 3-5-8-11-14-16-17-21). Les taux sont alors compris entre 600 et 1.200 U.I.

Enfin l'observation n^o 8 nous montre la présence simultanée d'une quantité anormalement élevée d'hormones gonadotropes et de folliculine dans les urines. (100 U.S. d'hormone gonadotrope et 600 U.I. de folliculine).

Donc dans 15 observations sur 20 on trouve, avec un seul double dosage d'hormones gonadotropes et de folliculine, soit un chiffre anormalement élevé d'hormones gonadotropes, soit un taux anormalement fort de folliculine.

Les quantités de prégnandiol existant dans les urines pendant l'hémorragie sont analogues à celles rencontrées pendant les règles; elles sont très minimales et souvent le prégnandiol est même totalement absent des urines.

Les dosages pratiqués en série dans quelques observations d'hémorragies fonctionnelles ont montré à C. BECLERE d'abord un chiffre élevé d'hormones gonadotropes, puis un taux anormalement fort de folliculine, enfin des hémorragies sont apparues. C'est ce qui explique pourquoi il est rare de rencontrer ensemble un chiffre élevé d'hormones gonadotropes et de folliculine. Suivant la période où est pratiqué le dosage, on peut avoir un chiffre élevé soit d'hormones gonadotropes, soit de folliculine.

Nous verrons plus loin quelles déductions pathogéniques on peut tirer de ces dosages.

QUATRIEME PARTIE

PATHOGENIE

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPALES THEORIES

METRORRAGIES ESSENTIELLES.

Les métrorragies fonctionnelles préménopausiques sont connues depuis longtemps. Les médecins les appelaient autrefois « hémorragies essentielles de la ménopause ». C'est dire qu'ils ne leur trouvaient aucune cause de quelque ordre que ce fût : les examens ne montraient rien d'anormal, l'évolution était bénigne et on n'assistait par la suite au développement d'aucune tumeur.

Les médecins considéraient, en raison de leur fréquence relative, ces métrorragies « essentielles » comme faisant partie du cortège des troubles de la ménopause. De même qu'on voyait normalement des bouffées de chaleur post-ménopausiques, on pouvait aussi voir des hémorragies préménopausiques.

En somme, à cette époque, la pathogénie des métrorragies fonctionnelles préménopausiques était inconnue. On avait tendance à les croire sinon normales, tout au moins subnormales.

INFECTION UTERINE.

Mais vint l'époque anatomo-pathologique. On recherche le substratum anatomique de ces hémorragies.

Quelques gynécologues incriminent la métrite et, dans les traités étudient ces métrorragies avec les formes hémorragiques des métrites. Ils pensent qu'il ne saurait s'agir évidemment d'une endométrite hémorragique analogue à celle du post-partum ou du post-abortionum, qui est caractérisée par la rétention de débris placentaires infectés. Il s'agirait bien plutôt d'une infection atténuée. Ce serait le réveil à la ménopause d'une métrite ancienne d'origine obscure et mal définie. Par une prédilection spéciale cette infection se localiserait sur le système vasculaire de l'utérus et donnerait lieu à des troubles menstruels et à des hémorragies.

LESION NON INFLAMMATOIRE DE L'UTERUS.

RICHELOT et ses élèves, de même que THEILHABER, SCHICKELE, ADLER, montrent que l'infection n'est pas en jeu et que les métrorragies de la ménopause n'ont rien à voir avec la métrite.

LÉSION DU PARENCHYME.

Pour RICHELOT, DOLERIS, THEILHABER, la grande cause des hémorragies utérines de la ménopause réside dans la sclérose utérine. Le parenchyme utérin est envahi par des formations conjonctives à prédominance péri-vasculaires. Ce processus se rencontre naturellement chez les personnes qui sont sujettes à faire de la sclérose, les neuro-arthritiques, les artério-scléreuses. Celles-ci font de la sclérose utérine avec métrorragies, comme d'autres font de la sclérose pulmonaire avec hémoptysies. Ces malades possèdent un utérus scléreux ou fibreux que, par un véritable abus de langage, certains auteurs finissent par appeler fibromateux.

Le mécanisme de ces métrorragies est cependant obscur. RICHELOT pense qu'il faut incriminer les poussées fluxionnaires des arthritiques fréquentes à la ménopause. Elles provoqueraient des raptus vasculaires dans l'utérus si vascularisé.

THEILHABER invoque l'insuffisance de la musculature de l'utérus et de ses vaisseaux dont les fibres musculaires sont dissociées

par du tissu conjonctif scléreux. Pour lui, tout utérus qui saigne est un utérus qui ne peut se contracter suffisamment pour oblitérer ses vaisseaux et faire cesser l'hémorragie.

LÉSION DES VAISSEAUX.

Pour POZZI, SICCARD, seules les altérations vasculaires sont à incriminer. Il existe une artério-sclérose métrorragique de l'utérus qui lui confère, dans certains cas, un aspect angiomateux (QUENU). La béance des artères utérines, aux parois rigides, entraîne une congestion intense de l'utérus. Les capillaires sont augmentés de nombre, dilatés et béants. Il faut bien peu de chose pour les rompre et provoquer une hémorragie difficile à tarir.

LÉSION DE LA MUQUEUSE.

L'examen de la muqueuse révèle un aspect spécial. C'est la transformation adénomateuse de l'endomètre qui serait responsable des hémorragies utérines. Pour certains, cette lésion serait dystrophique.

ORIGINE OVARIENNE.

LAWSON-TAIT, BOUILLY, CASTAN, rapportent ces hémorragies à un trouble ovarien inconnu. Elles guérissent rapidement si on castré les malades par l'opération d'HEGAR-BATTEY.

Avec PANKOF ils recherchent l'origine des hémorragies utérines dans une modification de la fonction glandulaire de l'ovaire qui peut ne se traduire par aucune altération anatomique.

THÉORIE DE FORGUE ET MASSABUAU : Ovaire micropolykystique.

Pour FORGUE et MASSABUAU, les hémorragies de la ménopause sont selon toute vraisemblance d'origine ovarienne. Mais ils leur trouvent une base anatomo-pathologique, la dégénérescence micropolykystique qu'ils étudient dans leur travail : « L'ovaire à petits kystes ». Ils constatent une augmentation des atrésies folliculaires.

« Or, chaque follicule atrésique, kystique ou non, est constitué par une néoformation des cellules lutéiniques dues à la transformation des cellules conjonctives de la thèque interne : ce sont les cellules intersticielles substratum anatomique de la sécrétion

interne de l'ovaire. L'ovaire micropolykystique se caractérise donc par une hypertrophie de la glande à sécrétion interne.

« La glande vasculaire sanguine hypertrophiée fournit une quantité anormale d'hormones, modifiées peut-être dans leurs qualités; elle détermine et entretient l'hémorragie.

« Ceci est-il le résultat d'un trouble de l'équilibre général des glandes vasculaires sanguines de l'économie au moment de la suppression principale de l'ovaire ? » se demandent l'ORGUE et MASSABUAU.

THÉORIE DE SCHROEDER : kyste folliculaire.

SCHROEDER, à la suite de nombreuses opérations, a reconnu la fréquence de l'aspect adénomateux de l'endomètre hyperplasié. Il a insisté sur la coïncidence fréquente de l'hyperplasie endométriale avec la persistance d'un follicule ovarien kystique, ainsi que sur l'absence de corps jaune.

Pour SCHROEDER, l'absence de corps jaune constitue le fait essentiel. On peut tout lui rattacher. On sait, en effet, que le corps jaune inhibe l'activité de l'appareil folliculaire; aucun follicule ne peut se développer pendant sa période sécrétoire. Aussitôt que l'organisme n'est plus sous l'influence du corps jaune, l'appareil folliculaire rentre en activité. Dans le cas d'hémorragies fonctionnelles préménopausiques, il n'apparaît pas, parce que le follicule ne s'est pas rompu, parce qu'il n'y a pas eu d'ovulation.

L'absence d'ovulation se fonde sur l'examen des ovaires de femmes atteintes d'hyperplasie glandulaire kystique qui montre un ou plusieurs follicules mûrs ou volumineux, sans corps jaune. Ce fait paraît indiquer que depuis un certain temps il n'y a pas eu de cycle ovarien normal. Les modifications utérines périodiques ou continues ont été sous l'influence de follicules anormalement persistants et non rompus.

La raison de l'absence de l'ovulation doit, pour SCHROEDER, être recherchée dans l'ovocyte lui-même. Celui-ci manque de vitalité. Il est incapable de digérer la paroi folliculaire, non épaissie, pour faire sa déhiscence et pour permettre au follicule de poursuivre son cycle de développement. Par contre, il n'est pas dépourvu de vitalité au point de subir rapidement la dégénérescence graisseuse, comme dans l'ovaire scléro-kystique. Entre-raient seuls en ligne de compte non les follicules atrétiques à parois atrophiques, mais des follicules vrais à parois normales,

et dont la taille ne dépasserait pas 10 mm. de diamètre. C'est ce qui explique la présence fréquente d'un ovocyte dans les kystes folliculaires. Le follicule persistant secréterait de la folliculine en permanence et sans frein. Celle-ci provoquerait l'apparition de l'hyperplasie endométriale kystique. La durée des follicules persistants serait variable.

Certains persisteraient plusieurs mois entraînant une aménorrhée de même durée : leur disparition coïnciderait avec la venue des métrorragies, car celles-ci seraient sous la dépendance de la sécrétion folliculinique. Cependant SCHROEDER pense que plusieurs follicules pourraient se succéder sans diminution du taux de la folliculine et sans métrorragie.

D'autres follicules pourraient exister moins longtemps. L'intervalle entre le début de l'hémorragie et les dernières règles serait alors de durée identique ou supérieure à celle d'un intervalle intermenstruel normal. Dans ce cas, le tableau clinique rappellerait celui de l'avortement incomplet.

Enfin, il pourrait exister des follicules de durée réduite. Les métrorragies provoquées par eux auraient l'aspect de ménorragies, de règles un peu prolongées. Elles pourraient être différenciées d'une menstruation : alors que celle-ci s'accompagne d'une muqueuse menstruelle normale, folliculo-lutéinique, en cas de follicules anormaux on rencontrerait une muqueuse hyperplasique contenant des foyers de nécrose.

En somme, les métrorragies fonctionnelles par hyperplasie glandulaires kystiques seraient dues, pour SCHROEDER, TIETZE, à l'atrésie d'un follicule persistant, non rompu, et par conséquent non remplacé par un corps jaune. Ceci s'opposerait à la menstruation normale qui ne survient qu'au moment de la régression d'un corps jaune bien constitué. Cet ensemble de faits rapprocherait ces pertes de la « non-ovulation bleeding » (menstruation anovulaire) des singes.

Le mécanisme intime de l'hémorragie serait sous la dépendance des lésions vasculaires. La folliculine jouerait un rôle trophique important vis-à-vis de la muqueuse ? La diminution de l'hyperfolliculinémie entraînerait une thrombose vasculaire avec nécrose de la muqueuse. L'élimination de ces plaques nécrotiques s'accompagnerait de pertes sanguines.

Conclusion. — Pour SCHROEDER, toutes les métrorragies fonctionnelles s'accompagnent d'hyperplasie glandulaire de l'endomètre. Cet aspect est dû à une hypersécrétion de folliculine par

un follicule persistant. L'hémorragie tire son origine des lésions de nécrose de la muqueuse, consécutives à la baisse du taux de la folliculinémie.

C'est à cette théorie qui jusqu'à ces derniers temps était admise par presque tous les auteurs. Ils n'y apportaient que des changements minimes. Les uns insistaient sur l'importance capitale des influences psychiques (KEHRER). D'autres cherchaient une origine hypophysaire, comparant cette hyperplasie de l'endomètre à celle des adénomes de l'hypophyse (KRAUSS, HOFBAUER).

DISCUSSION DE LA THEORIE DE SCHROEDER

1° MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES ET HYPERPLASIE GLANDULAIRE KYSTIQUE.

S'il est vrai que dans la majorité des biopsies, l'endomètre se montre en état d'hyperplasie, il est un nombre de cas non négligeables où cette lésion n'existe pas. Ce pourcentage, suivant les auteurs, varie de 20 à 36 %. La muqueuse présente dans ces cas soit un aspect aplasique, soit l'aspect de la muqueuse normale (PANKOW et KELLER).

La théorie de SCHROEDER ne peut donc s'appliquer à toutes les métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Elle n'en expliquerait qu'une fraction. L'apparition des métrorragies à la suite de nécrose partielle de l'endomètre hyperplasié est sujette aux mêmes reproches.

Par contre, SCHROEDER classe ensemble toutes les métrorragies fonctionnelles pourvu qu'elles s'accompagnent d'une hyperplasie endométriale. La « métropathie hémorragique » comprend aussi bien des métrorragies par trouble hormonal d'origine infectieuse que par trouble hormonal d'origine congénitale ou préménopausique.

2° MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES ET FOLLICULE PERMANENT.

La présence d'un follicule permanent est très fréquente. TIETZE a pu en réunir 496 cas dans une statistique. Elle n'est pas cependant d'une constance telle que son absence devrait faire rejeter le diagnostic de métrorragie fonctionnelle. TIETZE lui-même ne l'a pas toujours trouvé.

Par contre, il y a des ovaires kystiques et des follicules persistants qui ne s'accompagnent pas de métrorragies.

THEORIE HORMONALE

Divers auteurs, ZONDEK entre autres, ont insisté sur les troubles hormonaux des métrorragies fonctionnelles. Ils en font la base de l'affection.

On peut, d'après ZONDEK, considérer trois périodes à la ménopause :

- 1) Phase d'hyperfolliculinurie;
- 2) Phase d'hypo ou afolliculinurie;
- 3) Phase d'hyperprolanurie.

Ce serait dans la phase d'hyperfolliculinurie que, d'après TURPAULT, on observerait les hémorragies avec phases d'aménorrhée : la muqueuse est hyperplasiée; la sécrétion d'œstrogène dans les urines représente une quantité supérieure à 200 U.S. par litre.

ZONDEK classe ces métrorragies fonctionnelles dans les affections polyhormonales.

Pour MORICARD, les hémorragies utérines fonctionnelles ne seraient pas seulement en relation avec un trouble de la sécrétion hormonale. Pour lui, trois mécanismes principaux permettent d'interpréter ces troubles pathologiques :

1) Un trouble de la sécrétion hormonale analogue à celui décrit par les auteurs;

2) Un trouble de la réceptivité hormonale qui fait que l'utérus ne réagit pas aux incitations hormonales alors que les autres récepteurs ont des réactions normales. Ou, au contraire, il pourrait s'agir d'une hypersensibilité de l'utérus dont les réactions dépasseraient la normale pour une sécrétion hormonale donnée (Mé-trose de réceptivité);

3) Un trouble de la traversée et de l'élimination hormonale : les hormones ne seraient plus apportées normalement à l'utérus, le seuil rénal d'élimination pourrait varier.

JOACHIMOVITS, ces dernières années, pour expliquer le mécanisme des métrorragies fonctionnelles préménopausiques, invoque un trouble atrophique sénile de la musculature utérine. Ce sont surtout les « faisceaux terminaux » qui accompagnent les artères qui seraient atteints.

Il est intéressant de rapprocher de cette théorie les guérisons des métrorragies fonctionnelles préménopausiques par la testostérone, dont on connaît l'action sur le muscle utérin.

CHAPITRE II

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE DES METRORRAGIES FONCTIONNELLES PREMENOPAUSIQUES

La théorie pathogénique des métropathies hémorragiques de SCHROEDER ne paraissant pas s'appliquer à tous les cas rencontrés, il est apparu nécessaire d'en rechercher une autre cadrant mieux avec la clinique et les résultats des dosages hormonaux.

En France, C. BECLERE, en collaboration avec H. SIMMONET, s'est livré à une étude systématique des excrétions d'hormones dans les urines des femmes atteintes de métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

Nous avons vu qu'il a constaté une élévation du taux de la follicule urinaire, ainsi que celui des hormones gonadotropes. Le prégnandiol est inconstant.

Quelques dosages lui ont permis de constater chez quelques malades, d'abord un taux élevé d'hormones gonadotropes, puis, quelques jours après, un chiffre élevé de folliculine.

C. BECLERE fait dépendre des métrorragies fonctionnelles préménopausiques d'un trouble hypophysaire, primitif ou secondaire. Chez une femme qui va être prochainement ménopausée, il se produit à certains moments, au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse, une poussée d'hormones gonadotropes. Cette hypersécrétion gonadotrope provoque à son tour au niveau de l'ovaire une poussée anormale de croissance des follicules avec parfois follicule persistant et toujours hypersécrétion folliculinique. Cette hypersécrétion folliculinique entraîne à son tour la sclérose utérine, l'hyperplasie de l'endomètre, l'alternance des phases d'aménorrhées et de métrorragies.

1° HYPERSECRETION HYPOPHYSAIRE GONADOTROPE.

Ainsi que ZONDEK l'a montré et que de nombreux auteurs, dont C. BECLERE et H. SIMMONET l'ont vérifié, la ménopause s'accompagne d'une hyperprolanurie. Cette hypersécrétion doit être mise en rapport avec un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse dont la sécrétion n'est plus freinée par les hormones ovariennes.

Cette poussée d'hormones gonadotropes au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse pourrait se manifester à la période pré-ménopausique, en avance de quelque temps sur l'apparition des autres modifications de la ménopause.

Il existe alors deux cas. Dans l'un, cette anomalie serait primitive : ce serait le cas le plus fréquent; les troubles apparaîtraient peu avant l'âge normal de la ménopause.

Dans l'autre, la poussée hypophysaire serait bien plus précoce et se manifesterait avant 40 ans. Elle serait alors secondaire à une modification antérieure de l'ovaire, une ablation partielle, ou à la destruction et la sclérose d'une fraction importante du parenchyme à la suite d'une infection très prononcée. Il semble que ces lésions agiraient sur l'hypophyse en modifiant les corrélations hormonales normales hypophyso-ovariennes. C'est ici qu'il faut se souvenir des modifications de l'endomètre qui apparaissent expérimentalement à la suite des manipulations ovariennes diverses. Entre autres, les observations de LIPSCHUTZ sont d'un grand intérêt : cet auteur fait apparaître une hyperplasie glandulaire de l'endomètre chez des animaux non hypophysectomisés, à la suite de lésions diverses de l'ovaire.

La réalité de ces interprétations peut être vérifiée expérimentalement. On sait que l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse, ou l'injection d'extraits alcalins, provoquent des modifications utérines.

HOFBAUER a obtenu l'apparition de modifications utérines hyperplasiques par implantation d'antéhypophyse ou par injection d'extraits à des cobayes non castrés.

RODOLFO VARELA CHILESE a obtenu les mêmes résultats. Toutefois, l'hyperplasie déterminée n'était pas limitée à la couche basale de la muqueuse, comme dans les expériences d'HOFBAUER. Elle s'étendait à tout le stroma et aux glandes. Elle était proportionnelle aux injections pratiquées. Le prolan, surtout, produisait l'augmentation de volume des follicules. Lorsqu'au lieu d'opérer sur des cobayes intacts, il pratiquait des injections sur

des cobayes castrés, les résultats n'étaient pas nets. On doit même admettre que l'implantation ou l'injection était sans action, car il semble que l'hypophyse agissait sur l'endomètre par l'intermédiaire de l'ovaire, en provoquant une hypersécrétion folliculinique.

2° HYPERSÉCRÉTION FOLLICULINIQUE.

La poussée hypophysaire préménopausique aurait un retentissement sur l'ovaire. Elle provoquerait une hypersécrétion folliculinique, que celle-ci soit la conséquence de la maturation de plusieurs follicules, de l'existence d'un follicule devenu kystique ou d'un simple trouble fonctionnel de la sécrétion hormonale du follicule.

Cette hypersécrétion de folliculine serait traduite par l'ensemble du syndrome d'hyperfolliculinisme, les modifications utérines et aussi par l'augmentation de l'élimination de la folliculine urinaire.

L'alternance des métrorragies et des aménorrhées relèverait d'une action ovarienne.

L'absence de corps jaune n'est point constante. S'il est vrai que des dosages montrent dans certains cas d'hémorragies une absence de prégnadiol dans les urines, des observations mettent en évidence des chiffres normaux de prégnadiol pendant la durée de l'hémorragie (Observ. n° 16), ou dans les jours qui la précèdent immédiatement (Observ. n° 3). On sait que la présence du prégnadiol dans les urines traduit l'existence d'un corps jaune en période sécrétoire et que le prégnadiol disparaît des urines avant l'arrivée des règles.

L'action de la folliculine sur le tractus génital est bien mise en évidence par deux sortes d'expériences :

— la castration détermine la suppression de l'activité ovarienne, l'absence de sécrétion folliculinique et l'atrophie de tout le tractus génital.

— l'injection de fortes doses de folliculine à des animaux castrés provoque l'apparition de modifications utérines spéciales. Ce sont elles que nous allons résumer en quelques mots.

L'administration de fortes doses de folliculine à de petits animaux, cobayes, rats, souris, lapines, fait apparaître expérimentalement l'aspect hyperplasique de l'endomètre (BURCH, FLUHMAN, TIETZE, LACASSAGNE).

ZUCKERMANN et MOSE ont obtenu les mêmes résultats en injectant 20 à 30.000 U.I. à des guenons castrées ou entières.

Chez la femme, enfin, l'injection de folliculine produit le même effet. DAMM détermine l'apparition de l'hyperplasie glandulaire kystique de l'endomètre en injectant à une femme ovariectomisée de 29 ans, 750.000 U.S. de folliculine. Cette observation n'est plus une rareté. Depuis la mise au point de l'exploration cyto-hormonale de l'endomètre, nombreux sont les services où, en contrôlant le traitement fait à des femmes castrées, on a vu apparaître l'hyperplasie glandulaire kystique après de fortes doses de folliculine.

La présence d'un gros utérus scléreux, dans les métrorragies préménopausiques, est aussi sous la dépendance de l'hypersecretion folliculinique.

Les expériences réalisées pour déterminer la présence de tissu fibreux par injection de folliculine sont peu nombreuses. Il faut surtout se reporter aux travaux de W. O. NELSON, en Amérique, et en France à l'article de PORTES et à la thèse de CAUCHOIS.

Il semble que sous l'influence de doses suffisantes et surtout longtemps prolongées de folliculine, on puisse obtenir d'une part le développement de l'utérus qui augmente de volume, d'autre part la production de tissu fibreux ou fibromateux dans l'endomètre. La folliculine fait augmenter la taille et le nombre des fibres musculaires de l'endomètre, et détermine une hyperplasie du tissu conjonctif. Il se produit des fibromes utérins, surtout lorsqu'existent de petites lésions locales de l'utérus ou lorsqu'il contient de petits corps étrangers.

L'alternance des aménorrhées et des métrorragies semble être aussi sous la dépendance de l'ovaire, vraisemblablement en rapport avec les variations de la sécrétion ovarienne. Elle est en effet un signe constant de tous les troubles de la sécrétion ovarienne quelle qu'en soit l'origine.

3° MÉCANISME DE L'HÉMORRAGIE.

Il ne semble pas que l'on doive faire dépendre l'hémorragie de la présence ou non de foyers de nécrose puisqu'on ne les trouve pas toujours dans les métrorragies avec hyperplasie endométriale. A plus forte raison on ne peut invoquer ce processus nécrotique dans les métrorragies où les biopsies révèlent une muqueuse normale ou aplasique.

Il n'est plus vraisemblable de faire dépendre les métrorragies d'un mécanisme nerveux. Au niveau de l'utérus, l'hémorragie se produirait moins par effraction cellulaire que par érythrodiapédèse. Celle-ci tirerait son origine des modifications vasomotrices. On sait, par exemple, que la résection du nerf présacré (COTTE), certaines lésions de la moelle (LERICHE), ou des interventions sur la base du cerveau (Ecole Neuro-Chirurgicale Américaine), peuvent faire apparaître des métrorragies avec ou sans muqueuse hyperplasique.

Ces faits ne pourront d'ailleurs être interprétés correctement tant qu'on n'aura pas élucidé d'une façon complète le mécanisme de la menstruation ovulaire normale.

CINQUIEME PARTIE

HORMONOTHERAPIE

Les traitements hormonaux ne font que progressivement leur apparition dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques. En 1933 ils sont pour ainsi dire inconnus, ou très peu employés. Ce n'est que pendant ces dix dernières années qu'ils acquièrent toute leur importance. Ils permettent d'éviter aux malades les dangers d'une opération importante, une castration précoce et tous les inconvénients qu'elle comporte. Les malades peuvent ainsi attendre la venue d'une ménopause naturelle.

Il y eut trois étapes à franchir dans le traitement des métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

La première est constituée par le traitement de cette affection par les hormones gonadotropes. On essaie, par cette méthode de provoquer l'ovulation du follicule mûr persistant de SCHROEDER. Les résultats, quelquefois bons, sont peu durables.

L'hormonothérapie par la lutéine cherche à suppléer à l'absence de corps jaune par l'administration de son hormone. Les résultats, meilleurs, sont aussi bien souvent de peu de durée; c'est ce que remarquent ces derniers temps les promoteurs de cette thérapeutique, CLAUBERG et KAUFMANN.

Les premiers travaux publiés au sujet du traitement par l'hormone mâle semblent être ceux de LOESER et DE FOSSE au Congrès d'Amsterdam. De nombreux auteurs emploient la testostérone dans le traitement des métrorragies fonctionnelles à cette époque, sans que leurs travaux soient publiés alors. Il est maintenant certain que cette thérapeutique a fait franchir un grand pas au traitement des métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Les résultats sont remarquables. Ils persistent longtemps, les récidives sont très rares.

CHAPITRE PREMIER

HORMONOTHERAPIE GONADOTROPE

Ce ne sera qu'un rappel thérapeutique. Les métrorragies fonctionnelles, il y a quelques années, furent soignées par l'administration de prolan B. A l'heure actuelle, cette thérapeutique est presque complètement abandonnée.

Une étude plus complète de ce sujet, faite en France, se trouve dans les rapports de TURPAULT au 4^e Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique, dans les travaux de GUY-LAROCHE, dans les études faites à la clinique gynécologique de Paris (Thèse de BOURGOGNON), de Nancy (Thèse de MAKS SCHAPIRA et MOSCKOWICZ).

BASE PHYSIOLOGIQUE.

Les études de SCHROEDER sur la métropathie hémorragique avaient fait reconnaître depuis longtemps l'importance de l'absence du corps jaune dans la genèse des hémorragies. Il était tout naturel d'essayer de faire apparaître au niveau des follicules mûrs un corps jaune. On espérait de la sorte arrêter l'hémorragie en obtenant la transformation de l'endomètre. L'endomètre hyperplasique aurait fait place de la sorte à un endomètre progestatif. Les zones nécrotiques seraient disparues, l'hémorragie se serait arrêtée. Pour ce faire, on devait suppléer à l'insuffisance ou à l'absence d'hormone gonadotrope.

Le mécanisme d'action de l'hormone gonadotrope dans l'hémorragie devait être indirect : provoquer l'apparition d'un corps jaune qui modifierait l'aspect de la muqueuse (SCHROEDER, NOVAK et HURD, HAMBLÉN).

PRÉPARATIONS.

Il était naturel de s'adresser à des produits contenant l'hormone lutéinisante de l'hypophyse en grande quantité et dont le prix ne soit pas élevé.

On savait, depuis les travaux de ASCHHEIM et ZONDEK, que l'urine de femme enceinte et de jument gravide contenait des hormones gonadotropes, surtout l'hormone gonadotrope B. C'était là la source nécessaire de prolan B, puisqu'on n'était pas arrivé à pratiquer la synthèse de ce corps.

L'urine de jument gravide contient 80 % de prolan B et seulement 20 % de prolan A. L'hormone gonadotrope est présentée sous forme spécialisée en ampoules dosées à 100 U.R. de prolan B.

POSOLOGIE.

Le prolan B ne possède une action sur le follicule qu'à partir du moment où il est mûr. C'est dire qu'on ne se servira de ce produit que dans la deuxième phase du cycle menstruel, à partir du treizième jour environ après les règles.

A titre préventif, GUY-LAROCHE indique la méthode suivante : on injecte pendant les cinq à six jours qui précèdent les règles et les deux premiers jours des règles, une ampoule de 100 U.R. de prolan B.

Le traitement des métrorragies varie suivant la nature de l'hémorragie.

En cas de forte hémorragie apparue depuis quelque temps et obligeant la malade à garder le lit, on injecte des doses fortes, de l'ordre de 20 à 500 U.R. par jour.

Si, au contraire, la malade présente des métrorragies continues persistantes depuis déjà longtemps, on injectera deux ou trois fois par semaine une ampoule de 100 U.R. jusqu'à la fin de l'hémorragie.

En l'absence du prolan B spécialisé, certains auteurs se sont servi de sang de gestante. Ils ont effectué des transfusions de 300 à 500 cm³. L'action ne semble pas due uniquement au prolan mais aussi à la transfusion elle-même. Il en est de même lorsqu'on pratique une hétéro-hémothérapie par sang de gestante (BINET).

RÉSULTATS DU TRAITEMENT.

Il semble que dans certains cas ce traitement ait été efficace, mais les résultats ne sont pas constants. Divers auteurs se sont pourtant loués de l'action de cette thérapeutique.

Une cause d'erreur existe cependant. On sait que les métrorragies fonctionnelles préménopausiques guérissent spontanément ainsi que les anciens auteurs l'avaient marqué depuis longtemps. Aussi, une amélioration ou une guérison, si elle n'est obtenue qu'après un long traitement, ne peut être considérée comme due nécessairement au médicament.

Les laparatomies pratiquées après injection de prolan B n'ont pas permis de voir qu'il y avait eu ovulation du follicule persistant. Il existe quelques observations où cette ovulation se serait produite après transfusion de sang de gestante, mais il n'y a eu aucune confirmation par laparatomie, simplement par biopsie d'endomètre.

HAMBLÉN pense que l'administration d'hormones gonadotropes n'agirait pas en provoquant la formation d'un corps jaune hypothétique, mais au contraire en stimulant les cellules thécales et en provoquant une hypersécrétion d'androgènes qui s'opposerait à l'hyperfolliculinémie qui devrait exister au moment de l'hémorragie.

CHAPITRE II

HORMONOTHERAPIE OVARIENNE

FOLLICULINE.

La folliculine est la première des hormones qui ait été employée dans le traitement des métrorragies; c'était, en effet, la première hormone sexuelle qui ait été isolée et préparée en quantité suffisante.

L'action de la folliculine a provoqué à cette époque un enthousiasme certain. On a publié de nombreux succès. Il faut distinguer deux sortes de guérisons obtenues par ce corps : celles obtenues avec de faibles doses longtemps prolongées, celles obtenues avec de fortes doses.

Avec de fortes doses on obtient une sidération aussi bien de l'hypophyse que de l'ovaire, qui peut s'accompagner d'une guérison à type d'aménorrhée plus ou moins persistante. Il est illogique d'utiliser la folliculine à fortes doses dans une maladie dont certaines lésions peuvent être provoquées par une hyperfolliculinémie (d'où l'intérêt des dosages).

Avec de faibles doses on peut obtenir des guérisons après un traitement de longue durée. Mais jusqu'à quel point ces guérisons ne sont-elles pas naturelles et dues au processus normal de guérison de ces métrorragies ?

Enfin certains auteurs (HAMBLÉN) déclarent obtenir des guérisons par l'emploi hémostatique de la folliculine suivi de la création d'un cycle complet folliculo-lutéinique. D'après eux, la folliculine provoquerait la prolifération de l'endomètre desquamant et arrêterait l'hémorragie. Il faudrait admettre, dans ce cas, que l'endomètre est expulsé au moment de la métrorragie et que c'est son incapacité à se régénérer qui provoquerait la

persistance de l'hémorragie; ce qui semble contredit par les biopsies d'endomètre.

Les dosages pratiqués par C. BECLERE pendant des hémorragies utérines fonctionnelles ont montré, en période d'hémorragie, des éliminations élevées d'œstrogènes dans l'urine (Observ. 8-11-14-16).

Ce traitement doit agir par un autre mécanisme que celui invoqué par HAMBLÉN aux Etats-Unis, VARANGOT en France. Dans l'attente d'une explication satisfaisante, on devrait éviter son emploi qui choque toutes les notions de physiologie admises à l'heure actuelle.

LUTÉINE.

Bien au contraire, le traitement par les extraits de corps jaune et la lutéine semblait logique dès lors qu'on admettait le facteur important de l'hyperfolliculinémie dans la genèse des métrorragies fonctionnelles préménopausiques et surtout de l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre.

Les premiers essais furent tentés par l'Ecole allemande représentée par CLAUBERG et KAUFFMANN.

BASES PHYSIOLOGIQUES.

L'hyperplasie glandulo-kystique est une lésion traduisant, pour l'Ecole de SCHROEDER, l'absence de corps jaune. Pour obtenir la transformation progestative de l'endomètre, CLAUBERG et KAUFFMANN substituent à la sécrétion du corps jaune absent l'injection de progestérone. Ils obtinrent d'ailleurs ainsi la transformation de l'endomètre se manifestant sur les biopsies.

C'est donc un traitement substitutif.

PRÉPARATION ET POSOLOGIE.

Les divers produits utilisés sont tous obtenus synthétiquement.

La posologie varie suivant les auteurs. Certains prescrivent la lutéine à des doses énormes; alors que d'autres se contentent de doses bien moindres.

CLAUBERG et KAUFFMANN administrent des doses quotidiennes de 20 mmg. de lutéine pendant 8 à 10 jours, soit au total 150 à 200 mmg. de progestérone.

En France, la plupart des gynécologues emploient des doses moindres de l'ordre de 5 à 10 mmg. par jour, ou tous les deux jours, pendant une dizaine de jours.

Il y a avantage à employer la lutéine préventivement ou au plus tard au début de l'hémorragie, avant qu'il se soit produit, à la faveur de la métrorragie, des lésions irréversibles au niveau de l'endomètre.

RÉSULTATS.

Il se produit fréquemment une prolifération de l'endomètre à aspect prémenstruel. Celui-ci persiste pendant la durée du traitement. Quelques jours après la cessation des piqûres, il se produit une hémorragie en rapport avec l'élimination de l'endomètre menstruel. Cette hémorragie, très fréquente, doit être considérée comme une menstruation et on doit en avertir les malades.

En raison de la nature substitutive du médicament, il doit être continué (Cf. insuline). Puisque le corps jaune est une production intermittente de l'ovaire, la progestérone doit être administrée cycliquement.

Claude BECLERE a essayé cette thérapeutique et pratique des injections de progestérone à raison de 10 mg. les septième et troisième jours précédant la venue des règles. Les résultats, parfois bons, ont souvent été transitoires.

Il a remarqué une différence d'action très nette entre les effets de la lutéine dans les méno-métrorragies régulières et irrégulières. Si dans les premières les bons résultats ne sont pas rares, dans le second type les améliorations sont bien moins fréquentes et de peu de durée.

CHAPITRE III

THERAPEUTIQUE PAR LA TESTOSTERONE

C'est, à l'heure actuelle, presque l'unique traitement utilisé dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Elle a donné lieu à des succès remarquables et a réussi à supplanter toutes les autres méthodes employées jusqu'alors.

BASE PHYSIOLOGIQUE.

Il est admis communément que chez la femme le taux d'élimination urinaire des androgènes avoisine celui rencontré chez l'homme. Les sources d'élaboration de ce corps se trouvent vraisemblablement dans la surrénale, le rete ovarii et les cellules lutéiniques (STEINACH et KUN).

Pourtant la testostérone a d'abord été étudiée chez le mâle et envisagée, en tant que sécrétion interne, du testicule, si bien qu'on l'a appelée hormone mâle et que tous les tests de son dosage biologique sont réalisés sur le mâle. Chez la rate, SALMON provoque par l'injection de propionate de testostérone la maturation folliculaire et la formation du corps jaune. ZUCKERMAN obtient une lutéinisation du follicule et les aspects gravidiques de l'endomètre. La transformation progestationnelle de l'endomètre a pu être obtenue, chez la lapine, avec des doses de corps androgènes de vingt fois supérieures à celles de progestérone suffisantes pour réaliser le même aspect.

Les auteurs s'accordent à reconnaître une action anti-œstrale à la testostérone. ZUCKERMAN a pu obtenir par l'administration d'androgène une inhibition de l'effet prolifératif de l'endomètre provoqué par les œstrogènes. On a pu obtenir, par l'injection de doses suffisantes de propionate de testostérone l'arrêt de la menstruation et le retour de la muqueuse à un aspect de diœstrus.

La connaissance du pouvoir anti-œstrale très important des androgènes a été l'une des bases de l'expérimentation thérapeutique dans les métrorragies avec hyperfolliculinémie.

Une autre des propriétés connues des androgènes est celle qui motiva son utilisation par LOESER. Il en rapporte les résultats dans une communication au Congrès International d'Obstétrique et de Gynécologie, en mai 1938, à Amsterdam. C'est la propriété anti-gonadotrope. Le mécanisme de l'action anti-gonadotrope est encore obscur. FEED admet que de faibles doses de testostérone déterminent l'inhibition de la maturation folliculaire et l'arrêt du cycle œstral chez la rate en freinant l'élaboration du prolan A. Les fortes doses déclencheraient en outre la sécrétion de prolan B. GEIST, SALMON et GAINS ont obtenu des aménorrhées temporaires par l'administration de très fortes doses de testostérone. Il semble qu'il y aurait là une sorte d'effet de castration temporaire.

Le testostérone possède aussi une action sur le muscle utérin. Les modalités en sont encore mal déterminées et les recherches en cours n'ont pas permis d'éclaircir ce sujet. Il y aurait lieu, néanmoins, de rapprocher l'action des androgènes sur le myomètre de la théorie de JOACHIMOVITS qui pense qu'une sénilité localisée du muscle utérin serait à la base de la genèse des métrorragies.

PRÉPARATIONS.

Les diverses spécialités pharmaceutiques utilisées sont des produits de synthèse. Ce sont en majorité des corps chimiques de formules voisines, propionate et acétate de testostérone. Le solvant est soit huileux, soit hydro-alcoolique. Ils ne sont pas titrés en Unités Internationales, mais en milligrammes (5-10-40 mmg). Ils sont employés par voie parentérale.

Il existe cependant des préparations absorbables par voie perlinguale. Elles sont à base de méthyl-testostérone. Elles existent aussi sous forme de comprimés. Une de nos observations rapporte les effets d'un traitement par la méthyl-testostérone.

Il existe des cristaux de testostérone qui peuvent être insérés sous la peau. L'expérimentation de ces corps est en cours.

POSOLOGIE.

Les doses utilisées par les gynécologues varient beaucoup. On peut les ramener soit à l'emploi de doses fortes de 300 à 1.000

mmg. de testostérone par mois, soit à des doses moyennes ne dépassant pas 100 à 150 mmg. par mois. Quelques auteurs emploient encore des doses plus faibles : 20 à 50 mmg. par mois. Il est préférable de pratiquer des injections pendant la seconde période du cycle menstruel et de les arrêter à la venue des règles.

La posologie doit se baser sur les troubles observés chez les malades. En cas de métrorragies préménopausiques fréquentes et abondantes, la dose d'attaque, pour C. BECLERE, doit être de 150 mmg. répartis en six piqûres de 25 mmg. par mois. Lorsqu'une amélioration aura été obtenue, on ne pratiquera plus que quatre piqûres de 25 mmg. par mois. Peu à peu, si les troubles ne reparaissent pas, on pourra diminuer progressivement les doses jusqu'à ne plus faire que deux injections par mois.

Il est préférable de se servir d'ampoules dosées à 25 mmg. Les malades trouvent plus supportable la moindre fréquence des piqûres.

On prescrira la testostérone dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques soit pendant l'hémorragie, soit à titre préventif, dans les quinze jours qui précèdent la venue des règles. On l'emploiera aussi lorsqu'il existera des lésions infectieuses associées. (Observ. n° 8).

Les observations que nous rapportons ont été recueillies à la consultation de gynécologie de la Clinique Chirurgicale de Saint-Antoine. Dans tous les cas, il a été pratiqué des dosages hormonaux, ceux-ci ont contribué pour beaucoup à poser l'indication thérapeutique en montrant des chiffres élevés de folliculine ou d'hormones gonadotropes, parfois un chiffre bas de prégnandioli.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT.

C. BECLERE utilise d'une façon générale le propionate de testostérone de préférence à l'acétate. Il a remarqué que son activité était plus grande et que ses effets étaient plus rapides et plus constants. Il est pour cela d'accord avec PAULIN qui déclare physiologiquement plus actif le propionate de testostérone.

Les résultats du traitement ont parfois été merveilleux. L'arrêt des hémorragies a pu se produire très rapidement, témoin l'observation n° 1. Après un échec du traitement par le négatol, trois piqûres de testostérone suffirent à arrêter une métrorragie qui durait depuis 31 jours. Depuis il n'y a plus eu de troubles des règles et le traitement a été arrêté.

L'observation n° 8 montre l'action de la testostérone dans des métrorragies fonctionnelles préménopausiques associées à des lésions infectieuses utéro-ovariennes. La régularisation des règles, la disparition de petites métrorragies se sont effectuées rapidement par un traitement à base de testostérone combiné à la diathermie.

Une des caractéristiques du traitement par la testostérone est la persistance des résultats obtenus qui s'opposent à la fréquence des récives des autres méthodes. Un certain nombre des observations que nous avons recueillies montre les résultats du traitement par la testostérone, avec un recul de plusieurs années.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Mme Bou... Hélène. 42 ans. S.P. Vient consulter à Saint-Antoine, le 1^{er} février 1941, pour des métrorragies. Elle est envoyée de l'Institut du Cancer où une biopsie pratiquée n'a révélé aucune lésion maligne.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans. 23 à 25 jours (6 à 7 jours), 4 garnitures.
Dysménorrhée qui persiste jusqu'au premier accouchement.
Premiers rapports à 24 ans. Une grossesse : Jamais d'infection.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'à 41 ans.

Depuis un an troubles des règles : souvent *retard* (5 à 7 jours) ou règles *moins* abondantes. Une *aménorrhée* de un mois il y a un an. Le 13 décembre 1941 les règles apparaissent avec 6 jours de retard. Pendant 7 jours pertes peu abondantes. Transformation des règles en une *métrorragie continue* avec plusieurs fois par jour de violentes hémorragies avec caillots.

1^{er} février 1941 :

Les métrorragies persistent sans arrêt depuis le 13 décembre 1940.

Examen : Utérus rétroversé ; col normal.

Biopsie muqueuse : (à l'Institut du Cancer) lésions bénignes.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.*

4 février 1941 : Dosages pratiqués en période d'hémorragie :

H.G. < 10 U.S.

F. = 300 U.I.

Traitement : Négatol gouttes.

15 février 1941 :

Fin de la métrorragie le 14 février 1941. Elle a duré deux mois entiers.

Cesser le Négatol.

4 mars 1941 :

Pertes sanguines reprennent le 28 février 1941.

Reprise du Négatol : 30 g. par jour.

15 mars 1941 :

Métrorragies ont continué en augmentant. Echec du Négatol.

Traitement : Stérandryl : Première piqûre 16 mars ; 4^e piqûre 31 mars.

3 avril 1941 :

Les hémorragies ont cessé le 29 mars 1941 après la troisième piqûre de Stérandryl.

Elles ont duré 31 jours sans arrêt.

OBSERVATION N° 2

Mme Car... Juliette, 50 ans. Vient consulter le 23 avril 1939 pour hémorragies utérines.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans, 28 jours (5 à 6 jours). Abondance ++.

Dysménorrhée des premiers jours qui cesse plus tard.

Premiers rapports à 18 ans, 1 grossesse : accouchement normal. Suites normales, 1 fausse-couche de un mois.

A 40 ans : ablation d'un polype du col.

Jamais de signes d'infection génitale.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en avril 1938 (49 ans).

Avril et mai 1938 : Aménorrhée de deux mois.

Juin 1938 : Règles normales suivies par trois jours d'hémorragies.

Juillet-août-septembre 1938 : Règles normales.

Octobre 1938 : Règles apparaissent le 28. Elles durent 8 jours et s'accompagnent d'hémorragies.

Novembre-décembre 1938 : Aménorrhée.

Janvier 1939 : 1^{er} janvier : Quelques gouttes de sang. Arrêt. — 8 janvier : Pertes de sang ressemblant aux règles suivies par des métrorragies continues, abondantes, qui cessent le 15 février 1939 (5 semaines).

Mars 1939 : Métrorragies du 29 mars au 20 avril.

24 avril 1939 :

Actuellement ne perd plus depuis trois jours. Pesanteur abdominale depuis 6 mois.

Examen : Utérus en avant. Légèrement augmenté de volume. Col normal. Hystérométrie : 9 cm. Fait saigner.

Hystérosalpingographie : (A 919) : Utérus en avant. Cavité vue par le

fond. Muqueuse *ondulée* sur le bord droit du fond. Trompes : gauche obturée à la corne; droite : injectée, obturée au pavillon.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.*

Traitement : Stérandryl : 4 piq. du 27 avril au 13 mai.

1^{er} mai 1939 :

Dosages : 10 jours P.M. (après les règles) ; 13 jours A.M. (avant les règles), après début du Stérandryl.

H.G. : 30 U.S.

F. < 100 U.I.

P. < 0,5 mg.

Règles du 13 au 19 mai. Se sent très bien. Continue le Stérandryl : 2 piqûres par mois.

OBSERVATION N° 3

Mme Cy... Eph..., 45 ans. Femme de ménage. Vient consulter le 11 février 1939 pour métrorragies et irrégularités de règles.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans : 28 jours (7-8 j.). Abondance + + + +. Non douloureuses.

Premiers rapports : 30 ans. 1 grossesse : 2 jumeaux. Accouchement normal. Suites normales.

Pertes blanches depuis 1 an.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'à 42 ans.

Modification des règles en 1936 : Règles irrégulières. En avance : Perd deux fois par mois. Métrorragies entre les règles.

5-10 octobre 1938 : Règles normales.

20-25 octobre 1938 : Règles normales.

Novembre 1938 : Aménorrhée de deux mois sans bouffées de chaleur jusqu'au 28 décembre.

28 décembre 1938-1^{er} janvier 1939 : Perd quelques gouttes de sang.

29 janvier-4 février 1939 : Quelques gouttes de sang.

11 février 1939 :

Examen : Col normal. Utérus à peine augmenté de volume. *Hystérométrie* : (sonde en gomme) 9 cm. (peut être obstacle après l'isthme). *Hystérosalpingographie* : (A 918) : Utérus : petite lacune du fond utérin au milieu + irrégularité de la muqueuse de la corne gauche.

21 février 1939 :

Curetage biopsique en période d'hémorragie : 2 fragments de glandes normales.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

2 mars 1939 :

Ne perd plus depuis le curettage biopsique.

3 mars 1939 :

Quelques gouttes de sang.

20-24 mars 1939 :

Règles normales.

4 avril 1939 :

Dosages : 10 jours P.M. ; 12 jours A.M.

H.G. < 10 U.S.

F. : 1000 U.I.

P. : 4, 5 mg.

Traitement : 7 avril ; 14 avril ; 25 avril ; 5, 10, 20, 30 mai : 1 piqure de Stérandryl.

16-20 avril 1939 :

Petites métrorragies.

12-18 mai 1939 :

Petites métrorragies.

21-25 mai 1939 :

Règles normales.

1^{er}-5 juin 1939 :

Règles normales.

Traitement : Stérandryl : 2 piqures par mois.

OBSERVATION N° 4

Mme Fei... Andrée, 38 ans. Nettoyeuse. Vient consulter le 3 février 1942 pour hémorragies utérines.

Antécédents personnels :

Réglée à 15 ans : 28 jours (4 jours), 4 g. Pertes blanches sans brûlures à la miction.

Premiers rapports : 19 ans. Pertes blanches. *Premier accouchement* à 31 ans : 7 mois 1/2 : Infection. 39° pendant quelques jours.

Polyménorrhée après accouchement : 15 à 21 jours (4 jours), 4 g.

Juillet 1936 : Hématocèle opérée à droite.

Juin 1937 : 1 fausse-couche de 5 semaines (fœtus vu). Curettage.

10 jours après : Hémorragie interne : 2° hématocèle opérée à gauche.

Depuis 1937 : 28 jours (4 jours), 1 g.

Histoire de la maladie :

Septembre 1941 : Retard 15 jours.

Octobre-novembre-décembre 1941 : Règles à 30-35 jours d'intervalle.

23 décembre-1^{er} janvier 1942 : Ménorragies. Abondance ++
++

23-30 janvier 1942 : Ménorragies encore plus abondantes : 8 j., 10 g.

3 février 1942 :

Très fatiguée. Etourdissements depuis trois mois. Pertes blanches.

Examen : Utérus très dévié à droite. Un peu gros. Cul-de-sac droit rétréci. Cul-de-sac gauche : normal. Col : érosion métritique. Muqueuse : suffusions sanguines en nappe.

Hystérosalpingographie : (A 999). Utérus normal, contour régulier.

Trompes : Obturation bilatérale à la corne (opérée de 2 hématoécèles).

17 février 1942 :

Dosages : 24 jours P.M.

H.G. < 10 U.S.

F. : 400 U.I.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques précoces (par ovaire unique sans doute).

Traitement : Corps jaune : 18 et 21 février.

OBSERVATION N° 5

Mme Fer... Germaine, 41 ans. Cartonnière. Vient consulter le 25 mars 1939 pour des hémorragies utérines persistantes.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans : 28 jours (4 jours), 2 g. non douloureuses.

Premiers rapports : 23 ans. 1 grossesse : accouchement normal ; suites normales. 1 fausse-couche. Pertes blanches. Douleurs à la miction depuis deux ans. Douleurs abdominales surtout à gauche.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en 1939 : 28 j. (4 j.), 2 g.

6-11 janvier 1939 : Règles normales.

8-15 février : Règles allongées (7 jours).

1^{er} mars : Métrorragies continues peu abondantes avec renforcement au moment des règles : 11-19 mars. Puis ménométrorragies très abondantes. Pas de bouffées de chaleur.

25 mars 1939 :

Examen : Utérus : fond difficile à reconnaître. Col ? normal. Culs-de-sac : normaux.

30 mars 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 916). Uterus normal grand. Trompes : droite : perméable; gauche : obstruée à la corne.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques probables.*

22 avril 1939 :

La période métrorragique a duré 40 j; (1^{er} mars-10 avril). Stérandryl.

24 avril 1939 :

Dosages : 14 j. P. hém. 40 j. - 13 j. A.M.

H.G. < 10 U.S.

F. : 1200 U.I.

15 mai 1939 :

N'a plus eu de pertes jusqu'au ? mai 1939.

7-14 mai 1939 :

Règles normales.

Examen histologique de la muqueuse le lendemain de la fin des règles normales : Glandes peu nombreuses. Assez nombreuses cellules en mitoses. Aspect de la muqueuse tout à fait à la fin des règles.

31 mai 1939 :

Dosages : 24 j. P.M.

F. < 100 U.I.

OBSERVATION N °6

Mme Gad... Louise, 47 ans. Sans profession. Vient consulter le 28 février pour troubles des règles.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans. Régulièrement. 28 j. (3 j.), 4 à 5 g. *Grosse dysménorrhée congénitale.*

Premiers rapports : 23 ans. Fausse-couche à 23 ans 1/2 : pas de curetage

En 1921 : Opérée pour salpingite à l'âge de 26 ans (dysménorrhée. Pertes blanches). Salpingectomie bilatérale ?

Histoire de la maladie :

Bien réglée jusqu'en 1940 : 28 j. (4 j.)₄ 4 g.

1940 : Ménorragies progressivement croissantes. *Amménorrhée* : 2 mois en juin-juillet 1940, puis *ménométrorragies irrégulières* : 8 j. à 3 semaines.

Novembre-décembre 1941 : *Aménorrhée.*

Janvier 1942 : Règles au début pendant 5 à 7 jours.

28 février 1942 :

Examen : Uterus gros, irrégulier, un peu bosselé.

Aménorrhée en février.

3 mars 1942 :

Hystérosalpingographie : Cavité utérine normale. Muqueuse ondulée surtout au bord droit.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques*.

8-16 mars 1942 :

Règles très abondantes (température lutéinique) jusqu'au 15 mars.

24 mars 1942 :

Dosages : 9 j. P.M. - 7 j. A.M.

H.G. : Animaux morts.

F. : 200 U.I.

Examen cyto-hormonal de la muqueuse utérine : 7 j. A.M. : *Etat lutéinique*.

Traitement : Négatol.

1^{er}-9 avril 1942 :

Métrorragies. Quelques pertes du 10-14 avril : règles.

Traitement : Cesser Négatol ; Stérandryl.

6-12 mai 1942 :

Règles *sans douleurs*. Refuse Dosages.

N'a plus fait de piqûres.

Juin :

Règles normales non douloureuses.

Juillet :

Aménorrhée.

Août-septembre-octobre :

Ménométrorragies irrégulières tous les mois.

5 décembre 1942 :

Métrorragies très abondantes continues depuis 7 semaines.

Examen cyto-hormonal de la muqueuse : il s'agit de *glandes cervicales* et non pas de muqueuse du corps utérin. Glandes ont un aspect polypeux.

OBSERVATION N° 7

Mme Gau... Aline, 42 ans. Brossière. Vient consulter le 5 avril 1941, envoyée par son médecin pour métrorragies continues.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans 1/2. 21 j. (8 j.), 4 à 5 g. Dysménorrhée légère. Pertes blanches pendant 8 jours avant les règles.

Premiers rapports : 21 ans. Pas de modifications des règles. 1 fausse-couche de 4 mois 1/2 à 21 ans : pas de signes d'infection consécutifs. 1 enfant à 25 ans : mort-né par forceps. Règles régulières. Dysménorrhée.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en novembre 1940.

5 avril 1941 :

Pertes de sang qui ont commencé 8 jours avant les règles : ménométrorragies continues pendant 4 mois à début brusque. Ne distingue plus ses règles.

Examen cyto-hormonal de la muqueuse utérine : Hyperplasie glandulaire importante. Glandes nombreuses.

Traitement : Négatol : 20 g. pendant 8 jours.

8 avril 1941 .

Hystérosalpingographie : (A 969) : Contour utérins lacunaires et déchiquetés sur trois brods.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.*

7 avril 1941 :

Dosages en hémorragies :

H.G. < 10 U.S.

F. < 100 (douteux) U.I.

17 avril 1941 :

Pertes ont diminué depuis 8 jours.

24 avril 1941 :

Pertes ont cessé le 20 avril (Métrorragies continues pendant 5 mois).

A reçu Négatol : 20 g. par jour pendant 15 jours.

17 mai 1941 :

Quelques gouttes de sang le 30 avril pendant 4 jours. N'a plus perdu depuis.

Température entre 37° et 37°4 depuis le 18 avril.

OBSERVATION N° 8

Mme Hal... Berthe, 39 ans. Vient consulter le 20 mai 1939 pour hémorragies utérines persistantes.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans. 30-35 j. (15 j.), 5 à 6 g. Très douloureuses.

Premiers rapports : 18 ans. 1 fausse-couche il y a 13 ans. Pas d'autres grossesses. Depuis 4 à 5 ans : douleurs intermenstruelles. Pas de pertes blanches ni de brûlures à la miction.

Modification des règles depuis 1 an : 30 j. (5 à 6 j.), 5 à 6 g. Trois fois hydromorrhée intermenstruelle durant 3 jours : 10 j. P.M., 14 j. A.M.

Histoire de la maladie :

Règles normales du 1^{er} au 30 avril, suivies par des métrorragies qui deviennent quotidiennes depuis le 6 mai.

20 mai 1939 :

Métrorragies depuis le 10 avril, quotidiennes depuis le 6 mai.

Examen : Utérus en position indifférente. Fond non perçu. Col dévié à gauche. Dans le cul-de-sac gauche : petite tuméfaction grosse comme une noix. Dans le cul-de-sac droit : à bout de doigt, petite masse comme une noisette. Col au spéculum ; pas de pertes.

23 mai 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 930) : Utérus : cavité normale. Spasme de l'isthme. Petites incisures de la muqueuse du fond.

Trompes : droite perméable ; gauche : sans doute hydrosalpinx.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques ?

Traitement : Stérandryl : Première piqûre : 25 mai ; quatrième piqûre : 8 juin.

10 juin 1939 :

Métrorragies continues depuis le 6 mai. Traitement sans effet.

Douleurs abdominales à gauche : coliques.

Examen : Tuméfaction du cul-de-sac gauche et du Douglas (comme hydrosalpinx).

Muqueuse en période d'hémorragies : glandes très peu développées, droites, sans sécrétion.

13 juin 1939 :

Continue à perdre sans arrêt.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles probables avec ovaire kystique gauche.

17 juin 1939 :

Réaction annexielle droite très douloureuse. Lit. Glace.

21 juin 1939 :

Dosages en période d'hémorragie depuis trois mois :

H.G. < 100 U.S.

F. : 600 U.I.

P. : 0,50 mg.

8 juillet 1939 :

Fin des hémorragies le 6 juillet.

Traitement : Stérandryl : Première piqûre : 8 juillet ; deuxième piqûre : 17 juillet (25 mg.).

25 juillet 1939

Petites pertes de sang depuis le 10 juillet (continues). Plus de douleurs abdominales.

Examen : Petite masse annexielle bilatérale (sans doute ovaires).

Traitement : Testostérone + repos + diathermie.

OBSERVATION N° 9

Mme Ham... Andrée, 37 ans. Vient consulter le 29 avril 1939 pour règles irrégulières et hémorragies utérines.

Antécédents personnels :

Réglée à 14 ans : 27-28 j. (8 j.), 2 à 3 g. *Dysménorrhée virginale* apparue à 16 ans : du quatrième jour à la fin des règles, abondance inchangée ; persiste jusqu'à opération.

Premiers rapports : 19 ans. 1 grossesse ; accouchement normal ; suites normales (enfant mort à 27 jours par ophthalmie purulente et tétanos). Trois fausses-couches non provoquées : 6 mois-3 mois-1 mois. Pertes blanches. Pas de douleurs abdominales. Pas de brûlures à la miction.

Opération à 21 ans : Ablation de l'ovaire gauche sclérokyستique + résection du tiers de l'ovaire droit. *Guérison de la dysménorrhée*. Règles inchangées : 28 j. (8-10 j.), 2 g.

1933 : Pertes blanches + pertes de sang traitées par Filhos. Guérison.

Histoire de la maladie :

Très mal réglée : période d'aménorrhée 30 à 45 j. + métrorragies depuis 6 mois.

23 novembre-3 décembre 1938 : Règles durent 10 jours sans arrêt.

Janvier 1939 : Pas de règles.

3-18 février 1939 : Règles sans arrêt pendant 15 jours.

23 mars-19 avril : Ménorragie de 26 jours.

22 avril 1939 :

Actuellement règles terminées depuis trois jours.

Examen : Utérus dévié à gauche (côté opéré). Cul-de-sac gauche rétréci. Dans le cul-de-sac droit : petite masse, probablement un ovaire à bout de doigt. Col normal. Pas de pertes blanches.

Diagnostic : *Ménométrorragies et aménorrhée fonctionnelles avec un ovaire unique*.

27 avril 1939 :

Dosages : 8 j. P.M. - 23 j. A.M.

H.G. : 30 U.S.

F. < 100 U.I.

P. = 0.

Traitement : Stérandryl : 2 piqu. par semaine

4 mai 1939 :

Brûlures à la miction; s'est évanouie le 2 mai.

16 mai 1939 :

A eu ses 4 piqûres de Stérandryl. Se sent très bien, beaucoup mieux qu'avant. Pas de pertes depuis le 19 avril.

25 mai 1939 :

A eu ses règles normales peu abondantes : 20-23 mai.

OBSERVATION N° 10

Mme Jac... Marie, 39 ans. Polisseuse. Vient consulter le 9 juin 1938.

Antécédents personnels :

Réglée à 14 ans : 28 j. (5 j.), 3 g., non douloureuses.

Premiers rapports : 21 ans. Stérilité.

31 ans : Ménométrorragies à l'époque des règles. Fausse-couche (?).

Curettage suivi par des pertes jaunes.

1936 : Pertes blanches jaunâtres. Douleurs abdominales. 2 crises aiguës fébriles (38°) suivies de *colpotomie* = pus. Cure thermale de deux mois à l'Hôtel-Dieu : grosse amélioration.

1937 : Va bien; quelques douleurs abdominales. Pertes jaunes.

Histoire de la maladie :

1938 avril : Règles normales.

1938 mai : Aménorrhée. Douleurs à l'époque des règles pendant 8 jours.

13-20 juin; 6-13 juillet; 23-30 juillet : Métorragies beaucoup plus abondantes que des règles normales. Très douloureuses.

16 juillet 1938 :

Examen : Col rouge; quelques pertes.

21 juillet 1938 :

Gonoréaction : H.O. (très positive).

Diagnostic : Métorragies fonctionnelles préménopausiques avec *hydrosalpinx*.

Hystérosalpingographie : (A 862) : Utérus bifide; contraction de la demi-corne utérine droite. Trompes : *Hydrosalpinx*.

Traitement : Stérandryl : 25 mg. Première piqûre : 11 août, une semaine avant les règles. 20-23 août : Règles normales. Deuxième piqûre : 9 sept. 20-23 sept. : Règles normales. Grosse diminution des douleurs abdominales.

15 octobre 1938 :

Examen : Utérus en avant : situation normale. Cul-de-sac gauche rétréci et empâté. Cul-de-sac droit : petite masse grosse comme un œuf. Col dévié à gauche et métritique.

22 octobre 1938 :

Règles normales : 16-18 octobre, sans piqure. Moins de douleurs.

Traitement : Septoplix.

19 novembre 1938 :

Règles normales du 9 au 12 novembre. A pris 4 comprimés par jour de Septoplix depuis le 22 octobre. Bien supporté. Moins de douleurs. Autant de pertes blanches. Pas de sang entre les règles.

Examen : Même état.

Traitement : Diathermie : essai prudent une fois par semaine.

14 janvier 1939 :

Règles une demi-journée le 7 décembre. 31 décembre-3 janvier : Règles normales. Septoplix : 4 comprimés depuis octobre : bien supportés. A eu deux séances de diathermie. Va mieux. Peu de douleurs. Pas de pertes.

13 mai 1939 :

Ménorragies depuis le 2 mars : 21 jours (2-3 g.), 4 g. Dernières règles le 8 au 10 mars.

Avril 1939 : Aménorrhée. Pas de bouffées de chaleur.

15 mai 1939 :

Examen cyto-hormonal muqueuse (en période d'aménorrhée) : glandes au repos.

19 mai 1939 :

Dosages : (en période d'aménorrhée) : 69 j. P.M. - 11 j. A.M.

H.G. < 10 U.S.

F. : 300 U.I

P. : 0,5 mg.

10 juin 1939 :

Règles normales du 30 mai au 2 juin. Pas de douleurs.

OBSERVATION N° 11

Mme Leb... Henriette, 40 ans. Vient consulter le 9 janvier 1941 pour troubles des règles.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans : 30 j. (5-6 j.), 3 g. Très douloureuses (dès la première fois) les premières heures. Soulagée par la venue du sang.

Premiers rapports : à 21 ans. 1 enfant. Après accouchement : métrite + salpingite. Pertes jaunes. Brûlures à la miction. Douleurs abdominales.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en mai 1940.

Juin 1940 : Grosse peur (départ en exode de son fils). Règles durent 20 jours (première fois de sa vie).

Juillet 1940 : Métrorragies 22 jours.

Août-septembre 1940 : 10 jours par mois sans pertes de sang. Métrorragies : 20-22 jours.

Octobre 1940 : Métrorragies continues depuis le 23 octobre.

9 janvier 1941 :

Métrorragies persistent (76 jours).

Examen : Utérus en avant, dévié à gauche. Cul-de-sac gauche rétréci.

Col normal. Hystérométrie : 7 cm. normal.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques (à début émotif).

Traitement : Négatol local et par la bouche.

16 janvier 1941 :

Effet hémostatique : 10 janvier. Retour de moins en moins : 11-12-13 janvier. Cessent totalement le 14 janvier au bout de 5 jours de Négatol. Actuellement arrêt complet des métrorragies après 91 jours.

Traitement : Continuer le Négatol : 20 g. par jour pendant un mois.

6 février 1941 :

Règles normales apparues le 24 janvier. A recommencé les gouttes au bout de 5 jours : 30 g. jusqu'à aujourd'hui. Continue à perdre.

Traitement : Négatol : 30 g.

8 février 1941 :

Pertes ont diminué depuis hier. Existente encore aujourd'hui.

Hystérosalpingographie : Utérus : forme et cavité normales. Muqueuse ondulée.

10 février 1941 :

Dosages : le dernier jour d'une métrorragie de 16 jours.

H.G. < 10 U.S.

F. : 600 U.I.

P. : 0.

14 février 1941 :

Arrêt des métrorragies le 10 février 1941 après 16 jours. (Prenait Négatol depuis le 16 janvier 1941).

27 février 1941 :

Règles apparues le 24 février : actuellement à peine. Reprendre le Négatol si continuent.

8 mars 1941 :

Métrorragies depuis le 24 février ; très abondantes depuis 9 jours. Echec du Négatol.

Traitement : Stérandryl.

22 mars 1941 :

A eu 2 piqûres de Stérandryl. Métrorragies arrêtées le 19 mars.

25 septembre 1941 :

Douleur abdominale très vive pendant 3 jours (23-27 mars) avant l'apparition des règles. Règles du 28 au 31 mars : 2 jours. Très abondantes (a eu 4 piqûres de Stérandryl).

Avril : Aménorrhée.

Mai : 12-15 mai : Règles.

5-10 juin : Règles.

28 juin-4 juillet : Règles.

25-28 juillet : Règles.

Août : Aménorrhée.

15-30 septembre : Métrorragies.

Traitement : Stérandryl.

Pas de piqûres.

23 octobre 1941 :

A eu 6 piqûres de Stérandryl (arrêt des pertes de sang dès les premiers jours).

Règles : 28 octobre : 14 jours, 3 piqûres; 9 décembre : 11 jours, 3 piq.

7 janvier 1942 :

Traitement : Stérandryl gouttes : 20 g. pendant 2 jours chaque semaine.

5 février 1942 :

A pris trois flacons en janvier.

Règles : 8 janvier : 10 j. très peu; 2 février : 9 jours.

12 février 1942 :

Traitement : Corps jaune : 2 piq. de lutéine 10 mg. les 17 et 24 février.

Règles : 1-9 mars, 8 jours, très abondantes le troisième jour (plus abondantes que précédemment).

Traitement : Méthyltestostérone bouche : 20 comprimés deux fois par mois; 2 comprimés par jour le premier jour des règles.

30 avril 1942 :

Règles le 14 avril : 11 jours. Pas de diminution.

Traitement : Bufox.

28 mai 1942 :

1 piqûre de 4 ampoules de Bufox le 19 mai (deuxième jour des règles).

Règles : 18 mai. Abondance normale.

18 juin 1942 :

Règles : 10 juin. 3 jours abondantes (3 g.) sans piqûre.

26 novembre 1942 :

Règles : 3 juillet : 4 jours; 26 juillet : 4 jours; 17 août : 4 jours; 8 septembre : 4 jours; 20 octobre 4 jours; 16 novembre : 4 jours (sans piqûres).

Examen : Bon état local.

Traitement : Testostérone : 2 piqûres par mois.

OBSERVATION N° 12

Mme Lec... Yvonne, 47 ans. Vient consulter le 13 mars 1941/ pour douleurs lombaires et métrorragies.

Antécédents personnels :

Régler à 17 ans. Aménorrhée de 6 mois après les premières règles. Ensuite : 28 j. (4 j.). 2 g.

Premiers rapports : 18 ans. 5 accouchements normaux (éclampsie au premier né à 7 mois). Suites normales. 5 enfants vivants. 1 fausse-couche spontanée de 2 mois 1/2. Pertes blanches. Douleurs lombaires depuis accouchements. Cystite : pollakiurie. Envies impérieuses. Pas de Pyurie. Pas de brûlures à la miction. Depuis deux ans environ.

Histoire de la maladie :

Lombalgie intense, continue, plus forte pendant les 8 jours précédents les règles, se prolongeant pendant la durée des règles.

Depuis 1935 : Modification des règles, depuis le dernier accouchement. Polyménorrhée (2 fois par mois en moyenne). Durée : 6-7 jours. 4 grandes garnitures. Règles irrégulières. Bouffées de chaleur. Jamais d'aménorrhée.

13 mars 1941 :

Examen : Utérus horizontal. Fond non perçu. Cul-de-sac gauche rétréci. 2 culs-de-sacs insensibles. Col : contact très sensible. Cystocèle : col non abaissé. Spéculum : Col : ulcération métritique de l'étendue d'une pièce de 2 francs, saignant au contact. Petite érosion vers 11 h. scléreuse, dure au toucher (à surveiller).

Diagnostic : Douleur lombaire = métrite du col. *Polyménorrhée prémenopausique ou infectieuse ?*

Traitement : Négatol du 14 mars au 3 avril.

Règles : 4-11 mars ; 3-7 avril ; 15-19 avril ; 24-28 avril ; 4-5 mai.

19 avril 1941 :

Métrite sans changement : plutôt aggravée ces deux mois. Cystite plus marquée. Gros rein droit ?

Gono-réaction : H 8.

24 avril 1941 :

Examen cystoscopique en urologie : Rien d'anormal au point de vue tuberculose. Examen cyto-bactériologique des ruines ; 2 lavages de vessie.

Traitement : Stérandryl : 25 mg. : 26-30 avril ; 7-14-21 mai.

13 mai 1941 :

Dosages : 8 jours P.M. ; 4 jours A.M.

H.G. < 10 U.S.

F. : 100 U.I.

25 mai 1941 :

Métrorragies du 17 au 23 mai. Pas d'action du Stérandryl.

Examen : Pertes blanches laiteuses très liquides.

Hystérosalpingographie : Cavité utérine normale. Muqueuse légèrement ondulée. Trompes : Oblitération tubaire bilatérale à la corne.

Traitement : Diathermie : 12 séances jusqu'au 19 juillet.

22 juillet 1941 :

Règles : 8-11 juin : 6 jours ; 25 juin-7 juillet : 12 jours. La polyménorrhée est un peu moins fréquente mais persiste toujours. Troubles urinaires plus marqués.

21 août 1941 :

Examen : Utérus : volume normal. Consistance un peu dure. Culs-de-sacs normaux. Col irrégulier. Formation kystique vers 12 h. un peu indurée.

Biopsie : Ulcération du col : hyperplasie du revêtement malpighien. Aspect polypeux des glandes.

Curettage intracervical et muqueuse utérine : glandes nombreuses.

Chorion hyperplasé et inflammatoire : Métrite hyperplasique.

9 octobre 1941 :

Néphrectomie droite conseillée par le Professeur CADENAT : gros rein bosselé. Amaigrissement. Pyélographie. Depuis diathermie : grosse amélioration des pertes blanches. Règles : 1 fois par mois. Durée : 12 jours en août et septembre. Dernières règles : 20 sept.-2 octobre.

OBSERVATION N° 13

Mme Lem... Suzanne, 41 ans. Vient consulter le 13 octobre 1938 pour hémorragies utérines.

Antécédents personnels :

Réglée à 11 ans 1/2 : 28 j. (6 j.), 3 g. non douloureuses.

Premiers rapports : 18 ans. Première grossesse normale. Accouchement normal. Suites normales. 1935 : Hématocèle opérée d'urgence : ablation de l'ovaire et de la trompe gauche. Pas de fausse-couche. Stérilité involontaire depuis l'hématocèle. Pertes abondantes blanches, depuis hématocèle : jaunes et épaisses. Hypoménorrhée acquise depuis l'opération : 25-28 jours (3 j.), 3 g. non douloureuses.

Histoire de la maladie :

Juin-juillet 1938 : 15 jours après la fin des règles : petites métrorragies de 2 jours accompagnées de douleurs à droite.

Août-septembre : Métrorragies intermittentes. Début : 2 jours après la fin des règles et apparaissant tous les deux ou trois jours. Gêne douloureuse à droite.

13 octobre 1938 :

Examen : Col normal. Muqueuse rouge. Pas de pertes. Cul-de-sac gauche rétréci. Cul-de-sac droit normal ; toute petite masse à bout de doigt. Utérus : normal.

Hystérosalpingographie : (A 878) : Utérus normal : toute petite incisure sur la muqueuse du fond. Trompe droite : hydrosalpinx de volume moyen. Trompe gauche : ablation il y a trois ans.

29 octobre 1938 :

Règles le 20-30 octobre. Depuis : pertes rosées.

8 novembre 1938 :

En octobre : pas d'hémorragies.

Examen : Utérus : volume normal. Cul-de-sac gauche rétréci (côté opéré). Cul-de-sac droit : masse dure comme un œuf + douleur abdominale droite.

26 novembre 1938 :

Opération : tumeur salpingienne droite prolabée dans le Douglas et adhérente à la face postérieure de l'isthme utérin. Pas d'annexe à gauche. *Hystérectomie sub-totale.*

14 janvier 1939 :

Bouffées de chaleur 5 à 6 fois le jour ; la nuit toutes les heures. A fait 2 piqûres de 1 mg. de folliculine les 26 décembre et 7 janvier : Pas de changement.

16 mars 1939 :

2 piqûres de folliculine par mois. Bon résultat : 2 bouffées de chaleur par jour ; 4 à 5 la nuit. (Rien pendant 4 à 5 jours après la piqûre).

19 novembre 1938 :

Dosages : Trois jours après l'hystérectomie :

H.G. < 10 U.S.

F. : 150.

P. : traces.

OBSERVATION N° 14

Mme Le Na... Marie-Madeleine, 45 ans. Vient consulter pour des hémorragies utérines le 11 mai 1939.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans : 24-25 j. (6-7 j.). 3-4 g. non douloureuses.

Premiers rapports : 20 ans, 1 grossesse. Accouchement normal. Suites normales. Pas de fausse-couche. Depuis l'âge de 20 ans : pertes jaunâtres. Pas de brûlures à la miction. Pas de douleurs abdominales.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en décembre 1938.

20 janvier 1939 : Règles suivies par des métrorragies presque quotidiennes persistantes. Fortes hémorragies : 9 avril ; 2 mai ; 3 mai ; 7 mai.

11 mai 1939 :

Examen : Utérus en avant, pas augmenté de volume. Col dur : impression de 2 gros bourgeons. Culs-de-sacs : souples et indolores.

Spéculum : Col différent du toucher, mais petite prolifération muqueuse du canal.

Biopsie : 1) réaction inflammatoire purulente du chorion, glandes normales ; 2) Inflammatoire à polynucléaires.

16 mai 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 929) : Utérus cavité normale. Muqueuse très irrégulière et très déchiquetée. Trompes : droite oblitérée à la corne. Gauche perméable.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques* (en période d'hémorragies).

23 mai 1939 :

Muqueuse exhubérante macroscopiquement : glandes hyperplasiques : quelques-unes plus ou moins kystiques. Pas de sécrétion, pas de phase lutéinique.

Dosages : En période d'hémorragie :

H.G. < 10 U.S.

F. : 1000 U.I.

P. : 0.

1^{er} juin 1939 :

Perd encore un peu.

Traitement : 2 piqûres de Stérandryl (25 mgr.).

10 juin 1939 :

Actuellement 4 Stérandryl (25 mgr.) à 5 jours d'intervalle. La malade perd toujours, plutôt plus selon ses dires (depuis 5 mois).

17 juin 1939 :

A eu 6 piqûres Stérandryl : aucun effet. Perd sans arrêt depuis 5 mois.
Traitement : demande à être opérée.

20 juin 1939 :

Hémorragie arrêtée depuis hier.

Dosage : Dernier jour de l'hémorragie :

P. : 0,6 mgr.

Traitement : Ne veut plus être opérée. Roëgenthérapie + Stérandryl :
1 piqûre tous les 15 jours.

2 août 1940 :

L'hémorragie s'était arrêtée. N'a pas fait le traitement.

Juillet-août-septembre : Aménorrhée.

Septembre-octobre : Perd 10 jours. Abondantes.

Depuis le 10 novembre : Petites métrorragies à peu près continues avec
arrêt de 2 à 5 jours.

Examen : Utérus en avant. Culs-de-sacs normaux.

Traitement : Négatol par la bouche.

OBSERVATION N° 15

Mme Mat... Louise, 45 ans. Vient consulter le 11 mai 1939.

Antécédents personnels :

Réglée : 14 ans (14 à 15 fois par an). 24-25 j. (8 j.), 3 g. douloureuses à
partir du troisième jour).

* *Premiers rapports* : 19 ans; 1 grossesse : accouchement normal, suites
normales (enfant normal). Pas de fausse-couche. Il y a 6 ans : brûlures à
la miction. Survient 1 ou 2 fois par an pendant 5 ans. Durée : 2 à 3 jours.

Histoire de la maladie :

Réglée jusqu'en février 1939 : Règles : 24-25 j. (8 j.), 3 g.

Modification des règles en mars 1939 : Règles du 6 au 23 mars (17 j.),
10 g.

Avril 1939 : Règles du 7 au 10 avril ; 3 jours très abondantes, et du
18 au 30 avril : Métrorragies pendant 13 jours. Jamais d'aménorrhée. Dou-
leur abdominale intermittente depuis 1 mois 1/2.

11 mai 1939 :

Léger retard : 8 jours déjà.

Examen : Utérus en position indifférente. Volume normal. Cul-de-sac gau-
che rétréci. Cul-de-sac droit sensible. Col dévié à gauche.

Hystérométrie : 7 cm. normal.

13 mai 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 927) : Utérus normal. Col long et non injecté. Spasme de l'isthme typique. Trompes : droite, oblitération à la corne ; gauche, perméable et normale.

Diagnostic : *Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.*

16 mai 1939 :

Pas de pertes du 30 avril au 16 mai. Depuis hier : petites pertes de sang + douleurs abdominales.

18 mai 1939 :

Muqueuse : en hémorragie depuis deux jours. Hyperplasie importante par endroits. Pas de tubes kystiques. Tubes normaux en d'autres endroits.

22 mai 1939 :

Dosages : en hémorragies depuis 6 jours :

H.G. < 10 U.S.

F. : 200 U.I.

P. : 0,6 mg. (le 19 avril 1939).

6 juin 1939 :

16-23 mai 1939 : Petites pertes de sang + quelques douleurs (7 jours).

Traitement : Stérandryl : 5 mg. 4 piq. du 7 au 24 juin.

Règles du 11 au 19 juin : Aucune métrorragie en dehors des règles.

Traitement : Stérandryl : 29 juin-6 juillet.

Règles : 6-13 juillet : tout à fait normales ; pas une goutte de sang en dehors des règles.

Traitement : Stérandryl : 2 piqûres par mois.

21 novembre 1939 :

Stérandryl : 25 mg. : 1^{er} août. Règles 2-7 août.

— 26 août. Règles 26-31 août.

— 21 sept. Règles 21-27 sept. (1 trace de sang huit jours après).

Pas de Stérandryl : Règles 15-19 octobre (petite trace de sang 8 jours après).

— Règles 7-11 novembre.

Bouffées de chaleur depuis septembre, le matin.

13 mars 1941 :

Depuis le Stérandryl, règles très régulières : 21 j. (2-6 j.), 2 g.

Malaises menstruels : bouffées de chaleur 15 jours avant les règles, épistaxis les deux jours précédant les règles (régulièrement), courbature lombaire, tension des seins avant les règles.

Examen : Utérus en avant. Cul-de-sac gauche un peu rétréci.

Traitement : Stérandryl : 10 mg. 2 fois par mois, 10 jours avant les règles.

31 mai 1941 :

Va bien. Stérandryl.

11 octobre 1941 :

Va bien. Stérandryl.

7 janvier 1941 :

Depuis janvier 1942, règles tous les 21 jours (4 jours). Troubles prémenstruels comme avant.

OBSERVATION N° 16

Mme Mau... Marie, 34 ans. Vient consulter le 26 mai 1939.

Antécédents personnels :

Réglée à 11 ans : 25-28 j. (4-5 j.), 2-3 g. douloureuses le premier jour (guérie par accouchement).

Premiers rapports : 22 ans. 4 grossesses (troisième, jumeaux, 1 mort à la naissance). 4 forceps. Suites normales. Salpingite il y a 8 ans : après le dernier accouchement, douleur à gauche. Pertes blanches.

1921 : Ovariectomie gauche.

1926 : Opération d'un prolapsus.

Histoire de la maladie :

Modification des règles : Très bien réglée jusqu'à 53 ans : 30 j. (5 j.), 2-3 g. non douloureuses.

Mars 1939 : Règles normales.

Avril 1939 : Règles 4-5 jours, 8 jours après, petites pertes de sang pendant 8 jours.

10 mai : Curettage à Saint-Antoine. Biopsie du col normale. Recommence à perdre du sang 4 jours après le curettage.

26 mai 1939 :

Pertes continues.

Examen : On ne sent pas le fond utérin. Hystérométrie : 6 cm.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles peut-être préménopausiques.

1^{er} juin 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 987) : Utérus : image normale. Cavité utérine agrandie. Lacune du bord droit.

30 mai 1939 :

Diagnostic : Fibrôme sous-muqueux probable.

Dosages : dernier jour de métrorragie depuis le 1^{er} avril.

H.G. : 50 U.S.

F. < 100 U.I.

P. : 1 mg.

3 juin 1939 :

Ne perd plus de sang.

10 juin 1939 :

Ne perd pas.

Traitement . Røetgenthérapie.

16 janvier 1940 :

24 séances de R. X. Pesanteur de la vessie. Diarrhée pendant 3 semaines.

Examen : Bon état local.

OBSERVATION N° 17

Mme Nec... Marie, 48 ans. Vient consulter le 30 mai 1939.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans 1/2 : 25 j. (5-6 j.), 2 g. non douloureuses. Pertes blanches.

Premiers rapports : 18 ans. 2 grossesses. Premier accouchement normal, suites normales. Deuxième accouchement prématuré : 7 mois 1/2 : enfant mort après la naissance. Brûlures en urinant il y a 3 ans, pendant 1 an. Pertes blanches depuis deux ans.

Histoire de la maladie :

Bien réglée jusqu'à 47 ans : 28 j. (5-6 j.), 2 g.

Août 1938 : 15-27 août : règles 12 j. Hémorragies pendant 5 jours au milieu des règles.

Septembre-octobre : Aménorrhée.

Novembre : Règles 3 jours au début du mois.

Décembre : Règles 3 jours.

Janvier 1939 : Règles du 22 janvier au 7 février : 15 jours sans hémorragies.

Février-mars : Aménorrhée.

Avril : 4-7 avril : Règles 3 jours.

Mai : Règles le 18.

Depuis février 1939 : Douleur abdominale du côté gauche à type de petites douleurs intermenstruelles.

30 mai 1939 :

Perd encore du sang (depuis 12 jours).

Examen : Utérus rectiligne. Fond gros et dur. Hystérométrie : 8 cm.

2 juin 1939 :

Hystérosalpingographie : (A 938) : Utérus : cavité anormale : Muqueuse ondulée surtout à la corne droite et au fond. Trompes : obturation tubaire bilatérale à la corne.

Diagnostia : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques typiques.

5 juin 1939 :

Dosages : en hémorragies depuis le 18 mai (17 jours) :

H.G. < U.S.

F. : 800 U.I.

12 juin 1939 :

Dosages : en hémorragie depuis 19 jours :

P. : 0,5 mgr.

13 juin 1939 :

Perd toujours.

Traitement : Stérandryl.

4 juillet 1939 :

Hémorragie arrêtée le 1^{er} juillet (18 mai-1^{er} juillet).

A eu Stérandryl : 13 juin au 4 44juillet : 4 piqûres.

Traitement : 2 piqûres par mois.

11 juillet 1939 :

Hémorragie à nouveau à partir du 7 juillet.

13 avril 1940 :

Stérandryl cessé depuis juillet 1939. Métorrhagies ont cessé depuis juillet 1939, mais ménorrhagies jusqu'en janvier 1940. Règles 5-6 j. très abondantes.

Examen : Utérus à gauche. Un peu globuleux. Toucher indolent.

Traitement : Essai de Négatol.

8 juin 1940 :

Depuis janvier : Règles régulières; abondance normale.

OBSERVATION N° 18

Mme Pel... Marie, 40 ans. Vient consulter le 11 mai 1939.

Antécédents personnels :

Réglée à 12 ans : 28 j. (4-5 j.) 2-3 g. non douloureuses.

Premiers rapports : 20 ans. 2 grossesses : accouchements normaux ; suites normales. 3 fausses-couches provoquées. Aucun signe d'infection génitale chronique.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en 1933.

1934 : Curettage pour métrorragie. 3 mois après métrorragie pendant un mois.

Pendant trois ans pas de métrorrhagies. Règles : 20 jours (4-5 jours), 2-3 g.

1938 : Octobre : règles. Novembre : par réglée le 15 (date prévue) ;

aménorrhée de 6 semaines. 20 décembre : règles puis hémorragies quotidiennes.

1939 : Mars : 16-25 mars : arrêt des métrorragies.

26 mars-6 avril : hémorragies quotidiennes puis pertes de sang depuis.

11 mai 1939 :

Perd depuis le 26 mars.

Examen : Utérus rectiligne, indifférent, un peu gros, fond un peu dur.

Hystérométrie : 9 cm.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

Métrorragies presque continues (arrêts de 15 jours deux fois) depuis 4 mois 1/2, après une aménorrhée de plus d'un mois.

15 mai 1939 :

Prise de sang (40 cm³).

Muqueuse : en hémorragie : Muqueuse modérément hyperplasiée. Quelques glandes plus ou moins kystiques. Pas de sécrétion.

16 mai 1938 :

Muqueuse : Hyperplasie très importante intéressant à la fois les glandes et le chorion. Celui-ci présente même un aspect décidual. Les glandes sont nombreuses et présentent souvent deux assises cellulaires. Les limites entre glandes et chorion restent nettes.

17 mai 1939 :

Dosages : en période d'hémorragie depuis 4 mois 1/2 :

H.G. < 10 U.S.

F. : 200 U.I.

P. < 0,5 mg.

Traitement : Stérandryl : 4 piqûres du 18 au 30 mai.

30 mai 1939 :

Hystérosalpingographie : Utérus : image anormale : cavité grande et déviée à droite. Fond légèrement *bifide*. Muqueuse utérine irrégulière et déchiquetée sur tous les pourtours.

1^{er} juin 1939 :

Métrorragies quotidiennes continuent malgré le Stérandryl : 25 mg. pendant 3 semaines, trois piqûres par semaine.

7 juin 1939 :

Arrêt des hémorragies.

9 novembre 1939 :

Aménorrhée totale : juin-juillet-août.

1^{er}-10 septembre : métrorragie minime.

24 septembre : Reprise des métrorragies pendant quelques jours.

Début octobre : Métrorragies continuent qui persistent actuellement.

Temps de saignement : 7 m. 1 2. Temps de coagulation : 7 min.

Traitement : Essai du Proluthon. R.X.

17 novembre 1939 :

Première séance de R.X. : Hémorragie toujours abondante. La malade réclame son arrêt.

Première injection Hypophyse post. n° 2 : diminue considérablement l'hémorragie qui s'arrête après la deuxième piqûre faite le lendemain.

1^{er} décembre 1939 :

Muqueuse : Hyperplasie glandulaire extrêmement suspecte. Chaque tube glandulaire semble assez bien limité par une mince couche de tissu chorial, mais l'épithélium glandulaire lui-même est tellement modifié (multiplication des cellules et tendance à la stratification) qu'il faut considérer cette multiplication comme maligne. *Rejet du diagnostic* de malignité après nouvel examen des lames.

2 janvier 1940 :

Actuellement : 14 séances de R.X. Arrêt des métrorragies après le dernier curettage.

19 mars 1940 :

Très bon état général et local. Quelques bouffées de chaleur.

OBSERVATION N° 19

Mme Pes... Jeanne, 48 ans. Vient consulter le 25 mars 1939.

Antécédents personnels :

Réglée à 13 ans. 28 j (3 j.), peu abondantes, non douloureuses.

Premiers rapports : 16 ans. Premier accouchement normal, suites normales. 3 fausses-couches spontanées : 4-8 mois.

Pertes blanches depuis le premier accouchement.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'en décembre 1938.

Janvier 1939 : Règles 8 jours avance (3 j.) non douloureuses.

Février 1939 : Règles 4 jours avance (3 jours) non douloureuses.

15 jours après : Petites pertes quotidiennes.

25 mars 1939 :

Perd encore. Depuis trois semaines. Pertes blanches.

Examen : Utérus restiligne. Volume normal. Col normal.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles prémenopausiques probables.

Fin de l'hémorragie le 28 mars.

Traitement : Stérandryl : 4 piqûres du 27 mars au 29 avril.

29 mars 1939 :

Dosage : Fin de l'hémorragie de 3 semaines :

H.G. : 120 U.S.

F. < 100 U.I.

P. : 0,50 mg.

M. < 2 U.I.

27 avril 1939 :

Petites pertes de sang de quelques gouttes : les 8-11-12-13 avril. Moins de pertes blanches. Plus de douleurs lombaires ni céphalée.

13 mai 1939 :

Pas une goutte de sang depuis le 13 avril. Pas de bouffées de chaleur.

24 juin 1939 :

Stérandryl : 5^e piqûre : 15 mai. Pas de pertes depuis le 13 avril.

Règles : 21-25 juin : normales.

Stérandryl : 6^e piqûre : 24 juin.

3 juillet 1939 :

Dosages : Après guérison des hémorragies : 10 jours P.M. :

H.G. < 10 U.S.

28 mars 1941 .

N'a plus eu d'hémorragies. Traitement cessé.

Depuis juin 1939, règles normales (3 j.) 1 mois sur 2 ou 3. Pertes blanches. Pas de bouffées de chaleur. Règles : Octobre 1940; décembre 1940;

15 mars 1941.

Examen : Utérus rétroversé. Volume normal. Cul-de-sac non douloureux.

31 mai 1941 :

Dosages : 11 jours P.M.

H.G. : 30 U.S.

F. < 100 U.I.

21 octobre 1941 :

Pertes abondantes depuis 3 mois. Dernières règles : 15 juillet (8 j.) 1 g. chaque jour. Bouffées de chaleur depuis 2 mois : 2 à 3 fois le jour, 1 à 2 fois la nuit.

Examen : *Ulcération circulaire* du col. Envoyée consulter à Saint-Louis.

28 octobre 1941 :

A Saint-Louis : *Diagnostic* : *Chancre mou du col*. Epreuve de Riensterna + Bacille de Ducrey. Biopsie : Chancre mou.

29 janvier 1942 : Nouvelle biopsie à Saint-Louis : Epithélioma baso-cellulaire malpighien. Basophilie protoplasmique. Nombreuses mitoses. Tendance à la lobulation. Stroma : réaction modérée.

Diagnostic : *Cancer du col*.

Envoyée au Docteur GIBERT : Vérification + traitement.

OBSERVATION N° 20

Mme Pla... Renée, 50 ans. Vient consulter le 23 juillet 1938.

Antécédents personnels :

Neuvième enfant d'une mère âgée de 46 ans.

Réglée à 14 ans : 28 jours (6 jours), 2 g. non douloureuses.

Premiers rapports : 28 ans. Première grossesse : 2 jumeaux (1 mort à 7 ans de sarcome péritonéal). Deuxième grossesse : Accouchement normal, suites normales. Trois fausses-couches spontanées (F.C. — Première grossesse. — F.C. — Deuxième grossesse, — F.C.).

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'à 48 ans.

Août 1936 : Aménorrhée de 6 semaines.

1937 : Début de 1938 : Règles : 21 j. - 25 j. (5 j.), 2 g.

Avril 1938 : 16-20 avril : Hémorragie de 4 jours à la date des règles. *

Mai : Aménorrhée.

24 juin : Pertes rosées peu abondantes, irrégulières pendant 15 jours.

20 juillet : Quelques pertes de sang.

A partir du 20 juillet : Hémorragie.

23 juillet 1938 :

Hémorragie persiste.

Examen : Utérus en arrière, gros. Hystérométrie : 9 cm. Col avec saillie d'un noyau dans la partie postérieure.

Biopsie : Hypertrophie glandulaire très marquée.

Hystérosalpingographie : (A 866) : Utérus : grande cavité contour ondulé et dentelé.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques typiques.

30 juillet 1938 :

Curettage : Macroscopiquement : grosses villosités muqueuses.

Microscopiquement : hypertrophie glandulaire très marquée.

6 octobre 1938 :

Pas perdu une goutte de sang depuis curettage. Pas de bouffées de chaleur. Aménorrhée août et septembre.

19 janvier 1939 :

Règles : 24-31 octobre : très abondantes : 20 g.

11-15 novembre : normales.

3-7 décembre : normales.

24 janvier 1939 :

Dosages : en période d'aménorrhée : 13 jours A.M.

H.G. : 30 U.S.

F. < 100 U.I.

P. < 0,5 mg.

M. : 20 U.I.

Mars 1939 :

Règles : Janvier : Aménorrhée.

7-10 février : peu abondantes.

Mars : Encore rien. Pas de bouffées de chaleur.

OBSERVATION N° 21

Mme Wec... Justine, 50 ans. Femme de ménage. Vient consulter le 21 janvier 1939.

Antécédents personnels :

• *Réglée à 16 ans : 28 jours (3 jours), 2 g. non douloureuses.*

Premiers rapports : 21 ans. 1 grossesse : accouchement normal : suites normales. Pas de fausse-couche. Pas de signe d'infection génitale chronique.

Histoire de la maladie :

Très bien réglée jusqu'à il y a trois mois : 28 jours (3 j.), 2 g.

Novembre 1938 : Règles du 10 au 13 (durée 3 jours) : 8 jours après : hémorragies et pertes de sang rouge quotidiennes.

Décembre 1938 : Règles du 8 au 11 (durée 3 jours) : 8 jours après. petites pertes quotidiennes rouges.

21 janvier 1939 :

Petites métrorragies quotidiennes depuis trois mois.

25 janvier 1939 :

Dosages : En hémorragie : 16 j. P.M.; 11 j. A.M.

Hystérosalpingographie : (A 901) : Utérus : cavité normale + image très ondulée du fond et du bord droit. Trompes : injectées des deux côtés.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles préménopausiques probables.

2 février 1939 :

Examen histologique de la muqueuse : Muqueuse utérine normale. Hyperplasie choriale.

Traitement : Stérandryl : 25 mg. : 2 février-22 février-4 mars-24 mars.

21 février 1939 :

Règles : 4-7 février : très bien normales. Disparition des pertes de sang intermenstruelles.

Examen : Utérus rectiligne; col normal. Culs-de-sacs indolents. Pas de pertes.

Règles : 11-14 mars, normales.

Stérandryl : 4 mars. Amélioration de l'état général. Plus d'instabilité.
Souriante.

7 avril 1939 :

Dosages : en période d'aménorrhée : 23 j. P.M. ; 30 j. A.M.

H.G. : 10 U.S.

F. : 800 U.I.

P. : 0,85 mg.

15 juin 1939 :

Avril : Aménorrhée.

8-20 mai : petite métrorragie. Moins bien au point de vue psychique.
Fin du traitement.

27 juillet 1939 :

Stérandryl : 7 juin-4 juillet-17 juillet.

Règles : 21 juin-24 juin : très peu. 16 juillet-19 juillet : beaucoup.

De nouveau bon état général. Se sent beaucoup mieux.

Août-septembre : 1 piqûre Stérandryl le 1^{er} et le 15.

Octobre :

Arrêt du traitement. Pas de métrorragies. Bien au point de vue général.

CONCLUSIONS

Les méno-métrorragies fonctionnelles préménopausiques sont des hémorragies survenant chez les femmes approchant de la ménopause.

Décrites depuis longtemps et appelées « métrorragies essentielles » de la ménopause, elles furent méconnues à l'époque chirurgicale, démembrées, et rattachées soit au groupe des métrites, soit à celui des fibromes, soit à la métropathie hémorragique.

Isolées à nouveau, elles firent l'objet des travaux de C. BECLERE. A côté de formes polymorphes, il isola un syndrome clinique typique, pathognomonique de cette affection, où la brusquerie marque le début de modifications des règles qui sont remplacées par des méno-métrorragies irrégulières alternant avec des phases d'aménorrhées.

L'examen clinique révèle la nature monosymptomatique de ces hémorragies et ne met en évidence aucune lésion utéro-ovarienne décelable. L'utérus scléreux est régulièrement gros et dur. Les annexes paraissent saines. Il n'existe pas de signe d'infection.

L'hystérographie peut montrer trois aspects :

- une cavité utérine de volume normal à contour rectiligne.
- une cavité utérine de volume normal ou légèrement agrandie, présentent un contour ondulé ou dentelé spécial (image typique).
- une cavité utérine avec image lacunaire ou aspect déchiqueté.

L'examen histologique de l'endomètre recueilli par curettage ou aspiration montre dans les 80 % des cas une hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse. Dans les autres cas l'endomètre est soit aplasique, soit à l'état de repos.

Le corps utérin est uniformément gros et dur; il crisse sous

le couteau qui le coupe. Il est régulièrement envahi par du tissu fibreux qui peut même se substituer au tissu musculaire.

Les ovaires ont souvent l'aspect micropoylkystique. Le contenu des kystes est biologiquement actif et provoque l'apparition du rut chez la souris femelle castrée. Il n'est pas rare de rencontrer un follicule mûr permanent qui s'associe à une absence de corps jaune menstruel récent.

Les dosages hormonaux réalisés par C. BECLERE et SIMMONET et dont nous rapportons ici les résultats révèlent des quantités anormalement élevées soit d'hormones gonadotropes, soit de folliculine, souvent un chiffre bas de prégnandiol dans les urines.

Quelle valeur peut-on accorder à ces dosages ?

« Une nouvelle méthode doit être jugée à la mesure de la clinique, a dit FIESSINGER. Le clinicien moderne doit se défendre de trop de méfiance ou de confiance, par la méthode comparative. Les méthodes d'exploration apportent des chiffres dont le confrontation prend de l'intérêt à la seule condition qu'il ne supplante pas, mais qu'il accompagne les constatations cliniques. Ainsi, les méthodes d'exploration jugées d'abord par la clinique permettent ensuite de juger la clinique. »

Cette attitude est la nôtre. Les dosages hormonaux, pratiqués au moment voulu, paraissent s'accorder parfaitement avec les renseignements fournis par la clinique. « On peut se passer de ces renseignements. La clinique a elle-même sa valeur dominante. C'est elle qui reste l'arbitre définitif, mais elle peut être éclairée par la mise en jeu des explorations fonctionnelles. Le Médecin moderne, digne de ce nom, doit chercher à élargir son horizon de toutes façons. Il ne sera jamais trop armé, s'il veut, s'il peut, s'il sait se servir de ses armes » (FIESSINGER).

La pathogénie des métrorragies fonctionnelles préménopausiques ne peut être celle décrite par SCHROEDER pour la métropathie hémorragique. La muqueuse utérine ne présente pas toujours des zones de necrose et n'est pas toujours hyperplasique, le follicule mûr permanent n'est pas constant, et on trouve parfois un corps jaune sur les ovaires.

Connaissant les résultats des dosages hormonaux on peut concevoir un autre mécanisme à ces hémorragies. Il existerait au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse une poussée d'hormones gonadotropes en avance sur l'apparition de la ménopause. A cette excitation hypophysaire anormale, l'ovaire répondrait par une hypersécrétion de folliculine. Cette hormone serait à la base des

transformations de l'endomètre et du myomètre, des alternatives de métrorragies et d'aménorrhée. Au niveau de l'utérus ainsi préparé, l'hémorragie se produirait par un mécanisme vraisemblablement nerveux.

« Nous venons de voir les explorations fonctionnelles aider au diagnostic, au pronostic des maladies. Elles jouent aussi un rôle important au point de vue thérapeutique » (FIESSINGER). C'est le cas pour les dosages hormonaux dans les métrorragies fonctionnelles préménopausiques.

La connaissance des propriétés anti-gonadotropes et anti-œstrales androgènes, a fait employer la testostérone depuis plusieurs années dans le traitement des métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Guidé par la clinique et les dosages hormonaux, le médecin arrive à des résultats thérapeutiques remarquables. Il peut éviter aux malades les risques d'une opération importante, d'une castration précoce, et leur permettre d'attendre en paix l'arrivée de la ménopause.

Vu

Le Président de la Thèse :

CADENAT

Vu

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

Les circonstances actuelles nous empêchent de publier toute la bibliographie que nous avons consulté. Nous avons délibérément laissé de côté la plus grande partie des textes parcourus. C'est pourquoi de nombreux auteurs, même parmi les plus importants, ne figurent pas dans cet index.

ADLER. — Biologie and Pathology das Weibs. Vol. 4, 1938.

ASCHHEIM. — *Paris médical*, n° 46, 13 novembre 1937, p. 377.

AKNIN. — Thèse de Paris, 1937.

ALBERS-SCHONBERG. — Congrès International des Sciences Médicales, Londres, 1913.

ALLEN. — Sex and internal secretions. Baltimore, 1939.

ALLEN, PRATT, NEWELL. — *American Journal of Anatomy*, 1930; 46; 1-53.

BANCIU. — Thèse, Paris 1939.

BAROZZI. — Manuel de Gynécologie pratique.

BARRERAS. — Thèse, Paris, 1933.

BAYARDELE. — Thèse, Paris, 1936.

BECLERE (C.). — *Bull. Soc. Obs. et Gyn.* Décembre 1933, n° 10; 815.

— Les hémorragies utérines avant et après la ménopause. Masson, 1936.

— *Monde médical*, 15 novembre 1937.

— *Presse médicale*, 5 mars 1938.

— *Presse médicale*, 12 février 1941.

— *Feuilletts du Praticien*, décembre 1941, n° 45.

— Résultats éloignés de la testostérone dans les hémorragies utérines fonctionnelles in *Question Gynécologiques d'Actualité*. Exp. Scient. Fr. 1942.

— *Bul. Soc. Gyn. et Obs.* Tome 27, n° 10, déc. 1938, p. 747.

— *Cr. Soc. Fr. Gyn.*, Tome 9, n° 1, janvier 1939, p. 32.

BECLERE (C.) et SIMMONET. — *Soc. Gyn. et Obs.* Juillet 1941.

— — Soc. Fr. de Gyn., 15 décembre 1941.

— — Soc. Fr. de Gyn., 15 mars 1942.

— — Soc. d'Endocrinologie, 28 mai 1942.

- BOUILLY. — La Gynécologie, 1899.
- BESNARD. — Thèse, Paris, 1934.
- BOURGUIGNON. — Thèse, Paris, 1938.
- BURCH et BURCH. — *Am. Jour. of Obst. and Gyn.* Juin 1933. Tome 25, n° 6.
- CASTAN. — Thèse, Paris, 1898.
- CHELALA-AGUILERA. — Thèse, Paris, 1932.
- CHOMÉ. — *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Gynécologie, t. I.
- CHOUINARD. — Thèse, Paris, 1939.
- COLLADO-MADERA. — Thèse, Paris, 1938.
- COLLOQUE INTERNATIONAL DE LA SOCIÉTÉ SINGER-POLIGNAC. — Les hormones sexuelles. Hermann, Paris, 1938.
- COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, 1931.
- Le radiodiagnostic en gynécologie.
- et PALLOT. . . *C. R. Soc. Biol.* Lyon, 1928. Tome 109, p. 72.
- COURRIADES et DUBREUILH. — 4^e Congrès Français de Gynécologie, Juin 1936.
- COURRIER. — *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Gynécologie, T. I.
- *C. R. Soc. Biol.* 1938. Tome 127.
- Académie de Médecine, 14 janvier 1941.
- DALCHE. — Leçons Cliniques et Thérapeutiques sur les Maladies des Femmes.
- DAMM. — *Zentra für Gynak.* Tome 59, n° 10, 9 mars 1935.
- DAUNEAU. — Thèse, Paris, 1930.
- DESMAREST et CAPITAN. — *Presse médicale*, 1939, p. 1031.
- DREYFUS. — *Monde médical*, 15 mai 1937, n° 889.
- EHRHARDT. — *Klinische Wochenschrift*, Tome 15, n° 15, 10 avril 1936.
- EPSTEIN. — Thèse, Paris, 1940.
- FAURE (O.-L.) et SIREDEY. — *Traité de Gynécologie Médico-Chirurgicale*.
- FIFSSINGER. — Les explorations fonctionnelles.
- FORGUE et MASSABEAU. — *Rev. Gyn. et Chir.* Abd. 1910, n° 103.
- *Presse médicale*, 28 septembre 1912.
- FOVEAU DE COURMELLES. — 17^e Congrès International des Sciences Médicales, Londres, 1913.
- FRANK. — *The Jour. of Am. Med. Assoc.* 1935; 104; p. 1991 à 1997.
- et GOLDBERGER. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1935. Tome 32, page 1663.
- et SPILEMAN. — *Journ. of Am. Med. Assoc.* 1933; 103, p. 393-402.
- et SALMON. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1936; tome 34, p. 363 et 364.
- GABORIAU. — Thèse, Paris, 1918-1919.
- GAMBAROW. — *Gyn. et Obst.* Mars 1936; tome 33, n° 3.

- GILBERT. — La Rœigenthérapie des Fibromyômes de l'Utérus et des Métro-pathies Hémorragiques.
- GILLET. — Thèse, Paris, 1942.
- GRAZIANA. — Thèse, Bordeaux, 1941-1942.
- HEPP. — Thèse, Paris, 1899.
- HOON. — Thèse, Paris, 1939.
- IMBERT, MOSINGER et HAIMOVICI. — Les Métrorragies ménopausiques et post-ménopausiques. Etude étiologique, clinique et biologique, 1936.
- IMPERTI. — Thèse, Marseille, 1939.
- JAYLE (F.). — 1^{er} Congrès de la Soc. Franç. de Gyn. 1932.
— 4^e Congrès de la Soc. Franç. de Gyn. Juin 1935.
- JEANNENEY. — *Rev. Fr. de Gyn. et Obst.* Août 1936; Tome 31, n° 8.
- JONG (DE). — Thèse, Paris, 1914.
- KARCHER. — Thèse, Nancy, 1938.
- KOENING. — 2^e Congrès de Gyn. et Obst. Paris, 1921.
- KREIS et RIGAUT. — Gyn. et Obst. 1930.
- LAROCHE (Guy) et MEURS-PLATTERS. — 4^e Congrès de la Soc. Franç. de Gyn. Salies-de-Béarn, 1935.
- LAROCHE, SIMONET et HUET. — Contribution à l'Etude des Variations du taux de la folliculine chez la femme.
- LAWSON-TAIT. — Traité clinique des maladies des femmes (traduct. Bétrix).
- LAYANI. — Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Glandes sexuelles in Glandes endocrines.
- LEBIC. — Thèse, Bordeaux, 1937-1938.
- MABILEAU. — Thèse, Paris, 1939.
- MC. CLELLAN, PHELPS and BURCH. — *Endocrinology* 1935; 19; 321-328.
- MARANON. — L'âge critique : Etude Pathogénique et Clinique.
- MATHEY-CORNAT. — Radiothérapie Gynécologique. Curie et Rœigenthérapie.
- MEDVERDEFF-CHAILLET. — Thèse, Paris, 1941.
- MOCQUOT et MORICARD. — Soc. de Gyn. et Obst. Juillet 1938.
— et PALMER. — *Presse médicale*, 23 mars 1940.
- MORICARD. — 5^e Congrès de la Soc. Franç. de Gyn. Paris 1936.
— et SAUNIER. — *Journ. Méd. Franç.* Avrie 1939.
- MOSZKOWICZ. — Thèse, Nancy, 1938-1939.
- MOULONGUET. — Thèse, Paris, 1923.
— et DOLERIS. — *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1928, Tome 5.
— et GASNE. — *Annales d'Anatomie Pathologique*, Juillet 1934, Tome 2.
- NEMENOFF. — Congrès de Pirogoff, 1913.

- NETTER. — *Presse médicale*, 4 février 1942.
- NICOLEAU. — Thèse, Montpellier, 1912-1913.
- NOËL. — Thèse, Paris, 1939.
- NOVAK. — *Médical Record*, 10 juillet 1920.
- PALLOT. — Thèse, Lyon, 1931-1932.
- PANKOFF. — *Münch. Med. Worch.* 1909. Tome 56, n° 52.
- PETIT-DUTAILLIS. — Troubles fonctionnels et dystrophiques à l'état chronique en gynécologie.
- PICARD. — Thèse, Paris, 1934.
- PIGUET-WASSERMANN. — Thèse, Paris, 1941.
- PROUST, MORICARD et RODIER. — *Gyn. et Obst.* 1935; 31; p. 1 à 7.
- ROBEY. — Thèse, Paris, 1941.
- RODOLPHO VARELA CHILESE. — *Revista Médico Chirurgical de Pathologia Femina*. Tome 3, n° 2, février 1934.
- ROULLET. — Thèse, Paris, 1939. Série spéciale.
- ROUVILLE (DE). — *Gyn. et Obst.* Tome 1; 1920, n° 5.
- ROUYER. — Thèse, Paris, 1936.
- SAFT. — Thèse, Paris, 1938.
- SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — *Endocrinologie Clinique, Thérapeutique et Expérimentale*. Masson, Paris, 1937.
- SAPPEY. — Thèse, Montpellier, 1921.
- SEGUY. — *La Médecine*, 1932; 277.
- SELLIER. — Thèse, Paris, 1940.
- SIMMONET. — Thèse, Paris, 1936.
- Le diagnostic hormonal de la grossesse. Journées médicales et internationales de Paris, 1937. Les Régulations hormonales.
 - et ROBEY. — Le corps jaune. Etude biologique, clinique et thérapeutique. Masson, 1939.
 - — Les Androgènes. Etude biologique, clinique et thérapeutique. Masson, 1941.
- TIETZE. — *Zeitschrift f. Geburtshülfe und Gynakologie*. Tome 108, n° 1, 17 avril 1934.
- TOUATL. — Thèse, Paris, 1937.
- TURPAULT. — 4^e Congrès Français de Gynécologie, Salies-de-Béarn, juin 1935.
- Questions gynécologiques d'actualité. Page 42. Exp. Soc. Fr. 42.
- UCKO. — Journées médicales internationales, Paris, 1937.
- ULRICH. — 4^e Congrès Français de Gynécologie, Salies-de-Béarn, juin 1935.

VARANGOT. — Thèse, Paris, 1937.

- *Presse médicale*, 1938, Tome 46.
- *Bulletin médical*, mai 1938.
- *Soc. Gyn. et Obst.* 4 mai 1942.
- L'Hormonothérapie gynécologique, Paris, Masson, 1943.
- et CHAILLEY. — *Cr. Soc. Biol.* 1942; 136; page 287.

VENNING. — *Proc. Soc. Biol.* 1936; 33; 792.

- *Journ. Biol. Chem.* 1937; 119; 473.
- et BROWNE. — *Endocrinology*, 1937; 21; 771.

VIGNAL. — Thèse, Paris, 1922.

ZONDEK. — *Acta Biologica et Gynecologia Scandinavia*, 1934; 13; 309-314.

- *Zentralblatt f. Gynakalogie*, 1930; 54; 1 à 7.
- *Zentralblatt f. Gynakalogie*, 1930; 54; 2306-2308.
- *The Journal of Experimental Medicine*. Vol. 63, n° 6; p. 789 à 794.
- *Die Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens*; 2^e Edit., Springer, Vienne, 1935.
- *Wiener Klinische Wochenschrift*, Tome 49, n° 75; 10 avril 1936.
- Les affections des glandes endocrines et leur traitement (traduction Filderman). Maloine, 1938.

ZUCKERMAN et MORSE. — *Surgery, Gynecology and Obstetrics with International abstracts of Surgery.*

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S

